

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**ПАВЛИКОВА ОЛЬГА АРКАДЬЕВНА**

**ЭФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

**Поддубная Ирина Владимировна**

**Москва, 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>12</b>
1.1 Общие понятия о неоадьювантной лекарственной терапии	12
1.2 История развития неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы	13
1.3 Развитие неоадьювантной лекарственной терапии HER2+ рака молочной железы	21
1.4 История развития неоадьювантной терапии при трижды-негативном раке молочной железы	26
1.5 Неоадьювантная эндокринотерапия в лечении рака молочной железы	29
1.6 Критерии оценки лекарственного патоморфоза	32
1.7 Достижение полного лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах рака молочной железы	35
1.8 Роль маркировки первичной опухоли при планировании предоперационной лекарственной терапии у больных раком молочной железы	39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>	<b>41</b>
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика больных	43
2.3 Характеристика предоперационного лечения больных	48
2.4 Характеристика адьювантного лечения больных	50
2.5 Характеристика лабораторного этапа исследования	51
2.6 Статистическая обработка результатов	52
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИКО - РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b>	<b>53</b>

3.1 Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика карцином на этапе планирования предоперационной системной терапии	53
3.2 Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика первичных карцином после предоперационной системной терапии	53
3.3 Сравнительный анализ клинико-рентгенологических и морфологических ответов опухоли на лечение при различных биологических подтипах рака молочной железы	54
3.4 Оценка морфологического лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах рака молочной железы	55
3.5 Клинический пример сравнения клинико-рентгенологического и морфологического ответов первичной опухоли при проведении неoadъювантной системной терапии	58
<b>ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ – ПРЕДИКТОРЫ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАТОМОРФОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕОАДЬЮВАНТНУЮ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ</b>	<b>64</b>
4.1 Роль клинических факторов в прогнозе ответа опухоли на лечение	64
4.2 Роль морфологических характеристик первичной опухоли в достижении полного лекарственного патоморфоза	66
4.3 Роль варианта неoadъювантной системной терапии в достижении pCR	69
4.4 Эволюция неoadъювантной лекарственной терапии при первично-операбельном раке молочной железы за последние 10 лет	71
4.5 Влияние генетических особенностей первично-операбельного рака молочной железы на частоту достижения полного лечебного патоморфоза	75
4.6 Конкордантность и дискордантность резидуальной опухоли после неoadъювантной лекарственной терапии	80
4.7 Значение экспрессии белка p53 при первично-операбельном раке молочной железы	82

## **ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**85**

5.1 Факторы, влияющие на выбор хирургической тактики после неoadьювантной лекарственной терапии **85**

5.2 Роль маркировки первичной опухоли при проведении неoadьювантной лекарственной терапии **91**

5.3 Клинические примеры **100**

## **ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**107**

6.1 Показатели выживаемости у больных получивших неoadьювантную лекарственную терапию **107**

6.2 Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения **108**

6.3 Отдаленные результаты лечения при различных биологических фенотипах рака молочной железы **119**

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** **124**

**ВЫВОДЫ** **133**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** **135**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** **137**

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** **139**

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования.**

Рак молочной железы (РМЖ) - самая распространенная онкологическая патология среди женщин как в мире, так и в России. По данным международного агентства исследований рака более, чем в 180 странах в 2017 году в мире зарегистрировано 2.088.849 новых случаев РМЖ среди женщин (24,2% среди всех онкологических локализаций) [GLOBOCAN 2018]. В России в 2017 году выявлено 71.426 новых случаев заболевания (24,7% от всей онкологической патологии у женского населения). Прирост заболеваемости РМЖ с 2007 по 2017 года составил 41,2%. Заболеваемость РМЖ в России составила 46 случаев на 100.000 населения, а распространенность - 439,0 на 100.000. Средний возраст заболевших РМЖ составил 61,2 года [16,17,82].

На сегодняшний день в медицине достигнуты колоссальные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, но, несмотря на это, смертность от РМЖ как в мире, так и в России среди женского населения, занимает лидирующую позицию. В мире в 2017 году смертность от РМЖ составила 626.679 (15,0%). В России в 2017 году зарегистрировано 23.181 (16,0%) случаев смерти. За последние 10 лет смертность от РМЖ снизилась на 4,0%, и показатель смертности составил 18 случаев на 100.000 населения [16,17,82].

В связи с улучшением ранней диагностики злокачественных новообразований и активного выявления на профилактических осмотрах в 2017 году в России в 69,9% случаях РМЖ диагностирован на I - II стадиях заболевания: I стадия – 26,0%, II стадия – 43,9% (первично – операбельные формы). Морфологическая верификация диагноза выполнена в 97,7% случаев [10, 16,17].

Таким образом, проблема РМЖ несомненно актуальна, так как ежегодные показатели заболеваемости имеют тенденцию к неуклонному росту и все чаще заболевают женщины трудоспособного возраста [10,15].

В настоящее время во всем мире активно обсуждаются различные подходы лечения первично-операбельного РМЖ. Согласно общепринятой классификации

опухолей по TNM, к первично операбельному РМЖ относят опухоли T1-3N0-1M0 (0-I-IIA-IIВ-IIIА (Т3N1M0) стадий [15].

### **Степень разработанности темы исследования.**

Предоперационная лекарственная терапия первично-операбельного РМЖ в нашей стране недостаточно изучена. Многие специалисты придерживаются «обычной» лечебной тактики- выполнение хирургического лечения на первом этапе, так как считают, что основным показанием к проведению неоадьювантной терапии является большой размер опухоли, не позволяющий выполнить органосохраняющую операцию с приемлемым эстетическим результатом, и желание больной «избежать мастэктомии». Рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) также отдают приоритет адьювантной лекарственной терапии при первично-операбельных стадиях РМЖ [15], так как все ориентируются на исследования 90-х гг. (NSABP В-18, NSABP В-27), свидетельствующие об отсутствии различий между неоадьювантным и адьювантным лекарственным подходом в лечении РМЖ.

В большинство проведенных крупных рандомизированных исследований были включены больные с II – III (и с T4 и с N2-3) и даже с IV стадией заболевания, что затрудняет интерпретацию результатов исследований из-за разнородности когорты больных. В зарубежной литературе, особенно последних лет, актуальна проблема неоадьювантной системной терапии РМЖ, и особо уделяют внимание достижению «полного лечебного патоморфоза первичной опухоли» что демонстрирует высокие отдаленные результаты. Но большинство исследований проведено на однотипных когортах больных (ТНР или HER2+ РМЖ или ER+ и PR+) и с целью тестирования лекарственных препаратов [11-13,15,16,39, 42,78,90].

В 2014г. Patricia Cortazar с соавт. опубликовали результаты мет-анализа CTNeoBC, посвященного достижению полного патоморфоза опухоли в ответ на неоадьювантную терапию. Исследование оценивает частоту достижения полных

лечебных патоморфозов с учетом биологических характеристик карцином. Продемонстрирована высокая частота достижения полного лечебного патоморфоза у больных с трижды-негативным и HER2+ РМЖ [67]. В нашей стране такие исследования не проводились. Клиническая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного РМЖ, определение факторов, способствующих достижению полного лечебного патоморфоза и его влияние на отдаленные результаты в отечественной литературе не представлены на достаточном клиническом материале. Во всем мире, в настоящее время, стала актуальна тема маркировки первичной опухоли при проведении неoadьювантной терапии и ее возможности в мониторинге эффективности лечения и при проведении хирургического этапа, в нашей стране данная тематика не раскрыта, является новой. Все эти факты послужили поводом для проведения данной научной работы.

**Цель исследования** – Оптимизация лечебного алгоритма при первично-операбельном раке молочной железы с учетом клинико-рентгенологических и морфологических критериев эффективности предоперационной лекарственной терапии.

#### **Задачи исследования**

**1.** Определить непосредственную эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов опухоли и выбранных режимов предоперационного лечения.

**2.** Определить предсказывающее значение клинических и биологических факторов (ER, PR, HER2, Ki67, p53) в достижении полного лечебного патоморфоза в ответ на предоперационную системную терапию при первично-операбельном РМЖ.

**3.** Оценить значение маркировки первичной опухоли для мониторинга эффективности предоперационной лекарственной терапии и дальнейшего планирования хирургического этапа лечения.

4. Изучить показатели отдаленной выживаемости (БРВ, ОВ) больных первично-операбельным РМЖ, получивших предоперационную лекарственную терапию с учетом клинических, биологических факторов, объема проведенного лекарственного лечения и достигнутого лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах.

#### **Научная новизна**

1. Впервые на достаточном ретро- и проспективном материале (213 женщин с РМЖ T1-3N0-1M0 стадий) определена частота достижения полного клинического, рентгенологического и морфологических ответов опухоли на проведенную предоперационную лекарственную терапию. Выявлено, что полный клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение не является достоверным отражением полного морфологического регресса.
2. Впервые на большом клиническом материале проведен анализ клиничко-рентгенологических и морфологических факторов, способствующих достижению полного лекарственного патоморфоза при первично-операбельном РМЖ в когорте российских женщин. Основополагающими факторами достижения pCR оказались гормононегативный статус опухоли (ER0, PR0), высокий пролиферативный потенциал (G3, Ki67 $\geq$ 20%) и наличие гиперэкспрессии HER2 статуса. Оценена роль различных режимов лекарственного лечения в достижении pCR. Показано, что наиболее «благоприятными» биологическими подтипами для проведения предоперационной лекарственной терапии являются TNP и HER2+ фенотипы (нелюминальный и люминальный).
3. Впервые в России оценена роль маркировки первичной опухоли при планировании предоперационной лекарственной терапии как для мониторинга эффективности проводимого лечения, так и для планирования дальнейшего хирургического этапа. Доказано, что маркировка первичной опухоли при проведении неoadьювантной лекарственной терапии позволяет в 1,5 увеличить частоту выполнения органосохраняющих операций на молочной железе и значительно сократить объем удаляемых тканей.

4. Впервые при первично-операбельном РМЖ оценена роль экспрессии белка p53 в достижении полного морфологического ответа на предоперационную лекарственную терапию и отдаленные результаты. Определено, что наличие гиперэкспрессии p53 в резидуальной опухоли свидетельствует об агрессивности течения РМЖ.

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

Теоретическая значимость работы состоит в том, что на репрезентативном материале ведущего онкологического учреждения Российской Федерации получены данные об эффективности предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от клинико-биологических характеристик первичной опухоли. Определена когорта пациентов, кому показана предоперационная лекарственная терапия.

Установленные в диссертационной работе показания к проведению предоперационной системной лекарственной терапии внедрены в работу отделений, специализирующихся на лечении патологии молочных желез НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. В практическую деятельность также внедрена методика маркировки первичной опухоли при планировании неoadьювантной системной терапии РМЖ.

Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Диссертационная работа может быть использована как пособие для врачей, работающих в практической онкологии и в программах подготовки врачей-онкологов в системе высшего и дополнительного профессионального медицинского образования.

#### **Материал и методы исследования**

В основу исследовательской работы взяты результаты терапии больных первично-операбельным РМЖ, получивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», и методы статистического анализа обработки результатов. Определение белка p53 проводилось с помощью

иммуногистохимического метода (ИГХ) на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 RU и SPSS v.20 for Windows. Отдаленные результаты рассчитывали из действительных данных о длительности наблюдения и жизни каждой больной на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Майера. Достоверность различий выживаемости в подгруппах рассчитывали по long-rang test. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

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

- 1.** Установлено, что факторами-предикторами достижения полного лекарственного патоморфоза являются гормононегативный статус опухоли (ER0, PR0), высокий пролиферативный потенциал (G3, Ki67>20%) и HER2+ РМЖ. Частота достижения pCR зависит от морфо-биологических особенностей карциномы: наибольшая частота достигнута при тройном-негативном (ТНР) и HER2+ люминальном и нелюминальном РМЖ.
- 2.** Определено, что частота достижения полного лекарственного патоморфоза зависит от выбранного режима лекарственного лечения: при НАХТ с включением препаратов платины частота pCR составила диапазон от 50 до 60%, при НАХТ с добавлением трастузумаба при HER2+ РМЖ позволяет достичь полной резорбции опухоли в 52,3%, а двойная таргетная блокада увеличивает число pCR вдвое.
- 3.** Маркировка первичной опухоли при планировании неoadьювантной лекарственной терапии позволяет в 1,5 раза увеличить частоту выполнения органосохраняющих операций и значительно сократить объем удаляемых тканей молочной железы.

4. Достижение полного лекарственного патоморфоза является предиктором высоких отдаленных результатов: 7-летняя общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ) составила 100%.
5. Показанием для проведения НАХТ при первично-операбельном РМЖ является наличие ТНР и HER2+ РМЖ.

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

Представленные в диссертационной работе теоретические положения, выводы и методологические подходы являются результатом глубокой и тщательной проработки собранных данных. Объем материала (213 больных), достаточный период наблюдения, применение современных методов исследования, лечения и статистического анализа свидетельствуют о достоверности полученных результатов, сформулированных выводов.

Материалы диссертации доложены на VII конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, 20-21 апреля 2016г.) и на всероссийской конференции молодых ученых – онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 13 мая 2016г.).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общие понятия о неоадьювантной лекарственной терапии

В последние годы в онкологическом научном мире активно обсуждается вопрос о неоадьювантной лекарственной терапии при первично – операбельном РМЖ. Термин «неоадьювантная терапия» включает в себя проведение лекарственной терапии (химио- и/или таргетной, или эндокринотерапии) на первом этапе лечения до локального воздействия (операции или дистанционной лучевой терапии по радикальной программе). Выделяют два варианта неоадьювантного лечения РМЖ: предоперационную и индукционную лекарственную терапию. Лекарственная терапия на первом этапе лечения при первично-операбельном РМЖ, после окончания которой в обязательном порядке выполняется радикальное хирургическое лечение, носит название предоперационной системной терапии. Индукционная лекарственная терапия проводится у заведомо или условно не операбельных больных РМЖ (местно-распространенные стадии) с целью уменьшения размера первичной опухоли, для возможности выполнения последующего радикального хирургического лечения [29,39,40].

Неоадьювантная лекарственная терапия в лечении РМЖ изначально применялась у пациентов с первично не операбельными формами заболевания. Первые сведения о применении химиотерапии в неоадьювантном режиме встречаются в начале 1970 годов. Предпосылкой для развития учения о неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) является концепция, предложенная американским ученым Бернардом Фишером и его коллегами (1983) на основании экспериментальных данных. В экспериментах с животными доказано увеличение клеточной пролиферации опухолевых клеток метастатических очагов после резекции первичной опухоли. Была предложена гипотеза, что РМЖ представляет собой системное заболевание со скрытым существованием метастазов даже при клинически ранних стадиях заболевания. По данным Б. Фишера (1993), около 30% больных во время выявления первичной опухоли имеют уже клинически определяемые отдаленные метастазы; 30–35% больных - имеют occultные

микрометастазы (не определяемые современными диагностическими методами), которые в дальнейшей «естественной истории» развития РМЖ манифестируют клинически. Таким образом, более 60% больных имеют либо клинически определяемые, либо доклинические метастазы уже в начале первичного лечения. Эти данные позволяют считать недостаточным только локальную терапию РМЖ (операция, лучевая терапия) практически при всех клинических стадиях, и, обязательным компонентом лечения оправдана системная терапия, так как может замедлять рост первичной опухоли и оказывать воздействие на гипотетические опухолевые метастазы [39,68,76,77].

## **1.2 История развития неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы**

Первым крупным рандомизированным исследованием по сравнению неоадьювантной и адьювантной химиотерапии у больных с первично-операбельным РМЖ является исследование NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), проводившееся в период с 1988 по 1993 года. В исследование было включено 1523 больных РМЖ T1-3N0-2M0 стадий. Большинство больных (59%) с размером опухоли T2, 28% - T1 и 13% - с T3. Пациентки, включенные в исследование в 74% были с непораженными лимфоузлами (N0). Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа - 685 пациенток: получили на первом этапе лечения НАХТ по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 21 день, на втором этапе - выполнено хирургическое лечение с оценкой степени лекарственного патоморфоза первичной опухоли и пораженных аксиллярных лимфоузлов; 2 группа - 838 больных: на первом этапе были радикально прооперированы, а на втором этапе проведена адьювантная химиотерапия (АХТ) в режиме 4 циклов AC. Больным старше 50 лет после окончания НАХТ и АХТ назначался тамоксифен. Главной целью исследования было определить значение предоперационной химиотерапии. Другой задачей исследования была оценка клинко-рентгенологического и морфологического ответа опухоли и пораженных

регионарных лимфоузлов на НАХТ. Результаты исследования представляют огромную ценность, так как медиана наблюдения составляет 16 лет. Было установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ) в группах с НАХТ и АХТ одинаковы: БРВ 55% vs 53% ( $p=0,27$ ) и ОВ 69% vs 70% ( $p=0,9$ ). В группе с НАХТ в 60% случаев зарегистрированы морфологически негативные аксиллярные лимфоузлы, а в группе с АХТ - 42% случаев. В группе с НАХТ выше частота выполнения органосохраняющих операций по сравнению с группой АХТ - 68 vs 60% ( $p=0,002$ ). При детальном анализе полученных результатов выявлено, что при проведении НАХТ в 79% случаев отмечен объективный клинический ответ: в 43% - частичный клинический ответ, а в 36% случаев – полный клинический ответ (клинически первичная опухоль в молочной железе и пораженные лимфоузлы не определялись). При морфологическом исследовании в 13% случаях - зарегистрирован полный регресс первичной опухоли (pCR- pathologic Complete Response). У больных достигших pCR определены достоверно лучшие отдаленные результаты по сравнению с больными с остаточными опухолями. Так, к 9-летнему периоду наблюдения показатели БРВ и ОВ при достижении pCR зафиксированы 75 и 85%, а у больных с наличием резидуальной опухоли – 58 и 73% соответственно (табл.1) [29,39,40,56,92]. Таким образом, исследование NSABP B-18 продемонстрировало что проведение НАХТ позволяет перевести неоперабельную форму РМЖ в операбельную, увеличивает частоту выполнения органосохраняющих операций. Кроме того, в исследовании NSABP B-18 впервые делается акцент на таком феномене как полный лекарственный патоморфоз опухоли (pCR), который является отражением высокой чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии и предиктором хороших отдаленных результатов. Данное исследование закладывает фундамент в продолжение исследования роли предоперационной химиотерапии в лечении РМЖ [48,78,84-86].

Подобное исследование EORTC 10902 (European Organization Research and Treatment of Cancer) также сравнивает НАХТ с АХТ у больных РМЖ. Исследование проводилось в период с 1991 по 1999 года, включает 698 больных

PMЖ T1c-T3,T4bN0-1M0 стадий. Первой группе (350 пациенток) проведена НАХТ в режиме FEC (фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>, каждые 21 день, 4 цикла) с последующим хирургическим вмешательством, вторая группа (348 женщин) на первом этапе были радикально прооперированы с последующим проведением АХТ в режиме FEC (4 цикла). При сравнении результатов не было получено существенных различий в отдаленных результатах (ОВ и БРВ) между эффективностью НАХТ и АХТ. Отдаленные результаты демонстрируют: 4-летнюю БРВ в группах с НАХТ и АХТ 65 vs 70% (HR 1,15, p=0,27) соответственно, а ОВ - 82 vs 84% (HR 1,16, p=0,38). Отмечено уменьшение размеров первичных карцином: размер первичной опухоли менее 2 см в группе с НАХТ на этапе диагностики отмечен в 14% случаев, а после предоперационного лечения – морфологически подтвержден в 47% случаев, по сравнению с 14% и 26% (до и после морфологического исследования соответственно) в группе больных, оперированных на первом этапе. При использовании НАХТ 23% женщинам, первоначальным претенденткам на радикальные мастэктомии (PMЭ), были выполнены органосохраняющие операции (PP- радикальные резекции). При проведении НАХТ в 49% случаев был отмечен объективный ответ опухоли на проводимое лечение. У 6,6% пациентов отмечен полный клинический ответ и у 3,7%- морфологически подтвержден pCR. Доказано преимущество в отдаленных результатах у женщин, достигших pCR (HR 0,86, p=0,08), (табл.1) [33,84,106].

Метанализ девяти рандомизированных исследований, проведенных в период с 1983 по 1999 года, включающих 3946 больных PMЖ по сравнению НАХТ (1972 больных) с АХТ (1974 пациентки), не продемонстрировал преимуществ проведения НАХТ в лечении PMЖ. Однако, результаты метанализа следует отметить потому что при подведении итогов в группе НАХТ в 22% случаях был зафиксирован возврат болезни в виде локальных рецидивов. При детальном анализе, выявлено, что данным больным, ввиду достижения хорошего клинического ответа опухоли на проводимую НАХТ, ограничились проведением лучевой терапии по радикальной программе на область молочной железы и

регионарных зон лимфооттока, без хирургического лечения. Таким образом, данное исследование свидетельствует о необходимости хирургического этапа лечения у больных РМЖ, получивших НАХТ, даже при достижении полного клинико-рентгенологического ответа карциномы на лечение [99,100].

Далее начинается исторический период, когда к лечению РМЖ добавляются препараты таксанового ряда – паклитаксел, выделен из экстрактов коры тихоокеанского тиса (*Taxus braevifolia*) в 1971 году, и доцетаксел – создан из предшественника 10-DAB - из игл европейского тиса (*Taxus baccata*) [54,109]. Проводятся многочисленные рандомизированные исследования, включающие большое количество пациентов, для сравнения эффективности таксан – и антрациклиносодержащих режимов. Одним из таких исследований было NSABP В-27, которое проводилось в период с 1995 по 2000 года, включившее 2411 больных РМЖ T1-3N0-2M0 стадий. Все больные получали НАХТ: первой группе проведено 4 курса по схеме АС с последующим хирургическим лечением; второй группе в неoadьювантном режиме проведено 4 курса АС с последующими 4-мя введениями таксотера (доцетаксел) (100 мг/м<sup>2</sup>, каждые 21 день) с последующим хирургическим лечением и третьей группе женщин проведена НАХТ по схеме АС в количестве 4 курсов, с последующим хирургическим лечением и на третьем этапе больным третьей группе исследования проведена АХТ таксотером (доцетаксел) в количестве 4 введений. При анализе результатов исследования NSABP В-27 было показано, что добавление доцетаксела в неoadьювантном режиме привело к увеличению объективных клинических ответов опухоли (91% против 86%,  $p<0,001$ ), увеличилась частота полных клинических ответов (65% против 40%,  $p<0,001$ ), снизилась частоту обнаружения метастазов в лимфатических узлах (с 48,5 до 40%,  $p=0,01$ ) и увеличилась частота достижения pCR (26% против 13%,  $p<0,0001$ ), что в совокупности позволило выполнить органосохраняющее хирургическое лечение у значимого числа пациенток (у 61,4% - после НАХТ по схеме 4АС и 63,1% - после НАХТ по режиму 4АС →4Т,  $p=0,70$ ), (табл.1). Однако, отдаленные результаты были идентичны в подгруппах пациенток, получивших дополнительную химиотерапию доцетакселом на

предоперационном и послеоперационном этапе (5-летняя БРВ в 2 и 3 группах 71,1 и 70% соответственно, а в 1 группе – 67,7%, HR=0,9), что подтвердило результаты исследования NSABP B-18 [51,89,96]. Таким образом, исследование NSABP B-27 не подтвердило различий в выживаемости при добавлении доцетаксела в неoadьювантном или адьювантном режимах, но продемонстрировало выигрыш в прогнозе у пациентов, достигших pCR [51].

Следующее исследование доктора Neys S.D. с соавторами из Великобритании также сравнивают эффективность таксанов с другими химиотерапевтическими схемами в неoadьювантном режиме. В исследование включено 162 больные с местно-распространенным РМЖ. Всем больным проведена НАХТ по схеме CVAP (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон), 4 цикла. У 66% больных отмечен субъективный клинический ответ первичной опухоли на лечение. Далее пациентки разделены на две группы: первая – получила 4 введения доцетаксела, вторая – еще 4 цикла по режиму CVAP. В первой группе, с добавлением доцетаксела, отмечены лучшие результаты: клинический ответ достигнут в 85% случаях по сравнению с контрольной группой - 64% ( $p=0,03$ ), pCR достигнут в 31% случаев (4 CVAP→4T), против 15% (8 CVAP) ( $p=0,06$ ) и показатели 5-летней общей выживаемости – 97vs78% ( $p=0,04$ ) [89].

Исследования GEPARDUO (the German Preoperative Adriamycin and Docetaxel) и AGO (the Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie) посвящены последовательному и одновременному введениям антрациклинов и таксанов. В исследовании GEPARDUO включено 913 больных РМЖ T2-3N0-2M0 стадий, которые делились на две группы: 1) на этапе предоперационного лечения проведено 4 цикла: доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (4A+T), каждые 14 дней и 2) 4 цикла AC с последующими 4 введениями доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> (4A→4T), каждые 21 день. Полный лекарственный патоморфоз достигнут у 94 (10,6%) пациенток: при последовательном введении 4A→4T вероятность достижения pCR была выше – 14,3% (63 случая), по сравнению с одновременным введением препаратов 4A+T – 7% (31 случай) ( $p<0,01$ ). Частота выполнения органосохраняющих операций выше в группе последовательного введения

антрациклинов и таксанов была выше (63,4%), по сравнению с одномоментным введением (58,1%) ( $p=0,5$ ), (табл.1) [121].

В исследование AGO включены 668 больных РМЖ (с T2-3 опухолями 567 больных и 101- с воспалительными формами). 1) группа пациентов получали НАХТ: 4 цикла доксорубицин + паклитаксел, каждые 3 недели, а 2) 4 АС с последующими 4 введениями паклитаксела, каждые 14 дней. Полный лекарственный патоморфоз достигнут в 10 и 18% в 1 и 2 группах (табл.1) [118]. Оба исследования продемонстрировали лучшие результаты при последовательном введении антрациклинов и таксанов.

Другое исследование Dr. Green M.C. et al., включающее 256 больных РМЖ I-III стадий, посвящено сравнению эффективности паклитаксела – еженедельного введения (12 введений, 127 больных) и каждые 3 недели (4 цикла, 131 случаев), после антрациклин – содержащих схем [87]. При еженедельном введении достигнуты лучшие результаты pCR, по сравнению с введениями 1 раз в 21 день (28,2 vs 15,7%). Таким образом, наилучшим неoadьювантным режимом является последовательное применение антрациклинов и таксанов, а по частоте использования результативнее еженедельное введение паклитаксела.

**Таблица 1. Исследования, посвященные изучению НАХТ РМЖ**

Исследование	Кол-во больных	Стадии заболевания	Лечение	pCR %	ОВ %	БРВ %
NSABP B-18	1523	T1-3N0-2M0	1)4АС→хир.леч. 2)хир.леч.→4АС	13	16л-69 16л-70	16л-55 16л-53
EORTC 10902	698	T1c-3T4b N0-1M0	1)4FEC→хир.леч. 2)хир.леч.→4FEC	3,7	4л-82 4л-84	4л-65 4л-70
NSABP B-27	2411	T1-3N0-2M0	1)4АС→хир.леч 2)4АС→4Т→хир.леч 3) 4АС→хир.леч→4Т	13 26 13		5л-67,7 5л-71,1 5л-70
GEPAR DUO	913	T2-3N0-2M0	1)4А+Т→хир.леч 2) 4АС→4Т→хир.леч	7,6 14,3		
AGO	668	T2-4N0-2M0	1)4А+Т→хир.леч 2) 4АС→4Т→хир.леч	10 18		

Так, преимуществом НАХТ является возможность оценить объективный ответ опухоли на лечение с применением клинико-рентгенологических методов обследования, что позволяет *in vivo* оценить эффективность проводимой лекарственной терапии, и при отсутствии эффекта - заменить схему лечения.

В исследование Royal Marsden вошли 185 больных РМЖ с использованием предоперационной химиотерапии. Было доказано, что наиболее важными прогностическими факторами ОВ и БРВ является объективный ответ на лечение в первичной опухоли и в пораженных регионарных лимфоузлах. В случаях достижения полного клинического и морфологического ответов опухоли на лечение демонстрируются наилучшие отдаленные результаты. В работах Эдинбургской группы показатели 10-летней ОВ при pCR в аксиллярных лимфоузлах составил 90%, при сохранении метастатической инвазии 1-3 лимфоузлах – 52% и при поражении 4-9 лимфоузлов – 18% [6,7].

Еще одним аспектом изучения НАХТ РМЖ остается вопрос об оптимальном количестве курсов лечения. Интересны данные исследования Возного Э.К. и Добровольской Н.Ю. с соавторами, целью которого было определение необходимого количества курсов предоперационной химиотерапии для достижения pCR. В исследование было включено 89 пациенток РМЖ с использованием предоперационной химиотерапии с максимальным количеством курсов – 4. При анализе полученных данных выявлено, что после двух курсов НАХТ полный клинико-рентгенологический ответ был отмечен у 17 (19,1%) больных, после трех – эффект отмечен дополнительно еще у 9 (10,1%) женщин, а после четырех – еще у 6 (6,7%) пациентов. Общий эффект лечения после четырех курсов НАХТ составил 35,9%. Авторами была проанализирована зависимость степени выраженности лекарственного патоморфоза от количества проведенных курсов НАХТ. При проведении радикального хирургического лечения после 2 курсов НАХТ в 41 (46%) случаях, достигнуты только I и II степени лекарственного патоморфоза d 18 (20,2%) и 23 (25,8%) случаях соответственно. При проведении 3 курсов НАХТ 18 (20,2%) больным РМЖ, лекарственный патоморфоз I степени зарегистрирован в 1 (1,1%) случае, II степени в 9 (10,1%) случаях, III степени в 7

(7,8%) случаях и IV степени у 1 (1,1%) пациентки. После 4 курсов НАХТ 29 больным РМЖ, выявлен только лечебный патоморфоз II, III и IV степени в 3 (3,3%), 11 (12,3%) и 1 (1,1%) случаях соответственно [6,7]. Таким образом, исследователи доказали, что при нарастании клинко-рентгенологического эффекта на проводимое лечение увеличивается вероятность достижения более высокой степени лекарственного патоморфоза. При анализе ОВ и БРВ при 5-летнем и 10-летнем сроке наблюдения отмечается увеличение выживаемости у больных с 4 курсами НАХТ (БРВ и ОВ: 5-летняя: 46,7 и 57,7%, 10-летняя: 28,5 и 37,5%,  $p=0,023$ ), по сравнению с 3 курсами (БРВ и ОВ: 5-летняя 45 и 54%, 10-летняя 25 и 33%) [6,7]. Таким образом, объективный ответ опухоли на лечение достигается при увеличении количества курсов НАХТ, что приводит к лучшим отдаленным результатам.

В приведенных выше исследованиях не учитывались биологические и молекулярные характеристики опухолей, а с открытием рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2-рецепторов начинается новая современная прицельная история развития неoadьювантного лекарственного лечения рака молочной железы.

Уже в 1962 году ученые E. Jensen и H. Jacobson впервые высказали предположение о наличии на поверхности ядер опухолевых клеток рецепторов эстрогенов, но значительно позже стали использовать определение уровня рецепторов эстрогенов (ER) для определения гормоночувствительности опухоли [5,31,34,36,37]. Выявление рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, ER, PR) открыло новые возможности в лечении РМЖ.

В 1982 году R. Moll впервые разделил все карциномы молочной железы на «люминальные» и «базальные». В 1999 году Malzahn et al. отметили что опухоли не содержащие на своей поверхности ER- характеризуются низкой дифференцировкой и имеют неблагоприятный прогноз [4,5,21,72]. По данным T. Rankaj et al. (2010) наличие ER+ предсказывает медленное развитие опухоли, высокую степень дифференцировки и данные больные имеют благоприятный прогноз [17,36,37]. В 2000 году C. Perou et al. впервые предложили

классифицировать карциномы молочной железы на «молекулярные подтипы»: люминальный А и В, HER2+ обогащенный и базально-подобный («трижды – негативные» опухоли ТНР) [14]. А в 2005 году на международной конференции в Сан Галене панелью экспертов одобрено предложение классифицировать пациентов с карциномами молочной железы по биологическим подтипам, в соответствии с которыми рекомендовалось назначение адьювантного лечения (химио-, таргетная и/или гормонотерапия). При определении лечебной тактики учитывались следующие характеристики: экспрессия ER, PR, возраст больных, размер опухоли, количество пораженных лимфатических узлов и экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста (HER2-статус) [3,9,32,33].

В последние годы лечение злокачественных опухолей претерпело значительные качественные изменения – переход от эмпирической химиотерапии (зависимой от типа опухоли, стадии заболевания) к лечению, основанному на молекулярно-биологических данных [27].

### **1.3 Развитие неоадьювантной лекарственной терапии HER2+ рака молочной железы**

История развития учения о биологии HER2+ относится к 1984г., когда R.Weinberg et al. впервые обнаружили онкоген NEU, провоцирующий развитие нейроглиобластомы у крыс. В 1985г. L. Coussens et al. выделили гомолог рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у человека, или Human Epidermal Receptor (HER) [9,26]. В 1987г. D. Slamon et al. обнаружили наличие экспрессии белка HER2 на поверхности опухолевых клеток РМЖ. Было отмечено, что до 30% злокачественных опухолей молочной железы гиперэкспрессируют рецепторы эпидермального факторов роста HER2 [99,102,110]. Доказано, что этот вариант РМЖ отличается неблагоприятным течением и прогнозом [9,28,114].

Первым препаратом для подавления функции HER2 стал трастузумаб, разработанный в 1992г. в США. Начиная с 1998 года, трастузумаб успешно внедрен в клиническую практику сначала для лечения HER2+ метастатического рака молочной железы (мРМЖ) (в России – с 2000 года), а впоследствии в качестве

препарата адъювантной (с 2006 года) и неоадъювантной (с 2012 года) терапии HER2+ РМЖ. На сегодняшний день определение HER2 - статуса при РМЖ является обязательным при всех стадиях заболевания и необходимо для оценки прогноза и выработки оптимального лечебного алгоритма. Определение HER2-статуса в опухоли выполняется с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) [28,102].

Добавление трастузумаба к химиотерапии больных HER2+мРМЖ позволило значительно увеличить продолжительность жизни, у пациенток с ранними стадиями адъювантное лечение с трастузумабом позволило снизить риск развития рецидива и смерти до 30-50%. На основании исследования, существенно улучшающих отдаленные результаты, был установлен стандарт адъювантного лечения трастузумабом HER2+ РМЖ в течение 1 года [104,107,115]. С целью улучшения результатов лечения трастузумаб был добавлен к схемам неоадъювантной химиотерапии HER2+ РМЖ, что привело к увеличению достижения полного лекарственного патоморфоза (pCR) с 12 до 45% [59, 124].

A. Vuzdar et al. приводят результаты рандомизированного исследования по сравнению эффективности трастузумаба при добавлении к антрациклиновым режимам химиотерапии в неоадъювантном режиме. Проведенное исследование было ретроспективным и включало 42 пациентки с II и IIIa стадиями HER2+ РМЖ. Пациенты делились на две группы: первой группе проведена неоадъювантная химиотерапия по режиму: 4 курса FEC с последующими 4 введениями паклитаксела и еженедельным введением трастузумаба (12 введений) (4FEC→12T+трастузумаб), второй группе проведено неоадъювантное лечение по схеме 4FEC с последующими 4 введениями паклитаксела каждые 3 недели (без трастузумаба) (4FEC→4T). У группы с добавлением трастузумаба, достигнутые результаты были значительно лучше: pCR был достигнут в 65,2% случаев, по сравнению в 26,3% без применения трастузумаба (p=0,016), (табл.2) [60, 103,122].

Другим, тоже одним из первых крупных рандомизированных исследований по использованию трастузумаба в неоадъювантном режиме в лечении HER2+ РМЖ является исследование NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) (рис.1).

**Рисунок 1. Дизайн исследования NOAH.**



В исследование были включены 228 больных с местно-распространенным HER2+ РМЖ в период с 2002 по 2005гг (L. Gianni, 2014). Пациентки были рандомизированы в 2 группы: первой (исследовательской, 115 пациенток) группе проведено 10 циклов химиотерапии с трастузумабом (3 цикла доксорубина с паклитакселом, с последующими 4 циклами монотерапии паклитакселом и 3 циклами CMF). Трастузумаб вводился на протяжении всего периода проведения неoadъювантной химиотерапии. Во вторую (контрольную, 113 пациенток) группу включены пациентки с HER2+ РМЖ, которые получили НАХТ по тем же схемам, без введения трастузумаба. Кроме того, в исследовании включены 99 пациенток с HER2-отрицательным (HER2-) РМЖ (3 группа), которым проведено аналогичное лечение, без трастузумаба. После завершения неoadъювантного лечения все пациентки были радикально прооперированы ( $\pm$  проведена лучевая терапия); в послеоперационном периоде женщины первой группы исследования (лечение с трастузумабом) получали адъювантную терапию трастузумабом до 1 года (рис.1). Задачами исследования было оценить эффект трастузумаба в достижении pCR и оценить отдаленные результаты. Исследование продемонстрировало, что добавление трастузумаба к химиотерапии дает лучшие результаты в достижении

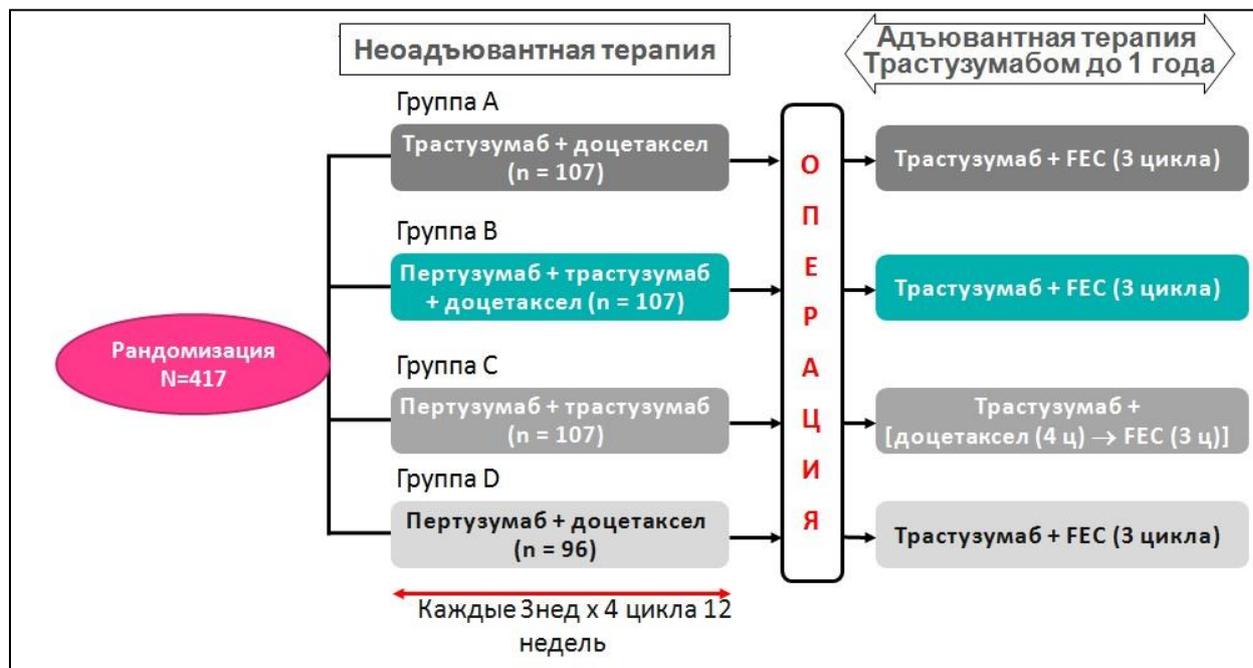
объективных ответов (89% vs 77% (без трастузумаба),  $p=0,019$ ) и pCR первичной опухоли (43 vs 22%,  $p=0,0007$ ). Полный морфологический ответ как в первичной опухоли так и в лимфатических узлах отмечен у 38% пациенток 1 группы (с трастузумабом), и всего у 19 и 16% во 2 и 3 группах ( $p=0,001$ ) [28,101,123]. При медиане наблюдения 5,4 лет отмечено преимущество неоадьювантной химиотерапии с трастузумабом в бессобытийной выживаемости 57,5% против 43,3% (2 группа, без трастузумаба) ( $p=0,016$ ). В подгруппах с достижением pCR 5 - летняя бессобытийная выживаемость составила 86,5% (в группе с трастузумабом) и 54,8% (без трастузумаба), ( $p=0,008$ ), (табл. 2) [28,101]. Таким образом, применение трастузумаба при HER2+ РМЖ в неоадьювантном режиме продемонстрировало высокую эффективность в лечении и достижение хороших отдаленных результатов.

Однако, несмотря на уникальность противоопухолевого воздействия трастузумаба, у ряда пациенток развивается резистентность к проводимому лечению. Проблема развития резистентности к трастузумабу привела к поиску новых эффективных возможностей анти-HER2 блокады: Лапатиниб, Пертузумаб, Т-DM 1. В последующем, исследования были направлены на поиск новых режимов лечения HER2+ РМЖ; так возникла идея о двойной анти- HER2 блокаде. Взаимодействуя с разными биологическими мишенями, лекарственные агенты дополняют противоопухолевое действие друг друга.

Так, исследование NeoSphere проведенное в период с 2007 по 2009 год (набор и лечение пациентов) и наблюдение до сентября 2014 года (заключительный визит пациента) ставило себе целью изучить эффективность и безопасность двойной анти- HER2 блокады: пертузумаб + трастузумаб. В исследование включено 417 больных с первично-операбельным, местно-распространенным и отечно-инфильтративным HER2+ РМЖ (II-III стадии). В неоадьювантном режиме больные получили следующие варианты лечения: первая группа (107 пациенток) трастузумаб + доцетаксел, вторая группа (107 пациенток) - трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел; третья группа (107 пациенток) получила трастузумаб + пертузумаб и четвертая группа (96 пациенток) - пертузумаб + доцетаксел. Затем

больные были прооперированы. Далее в адъювантном режиме пациенткам проведена химиотерапия по схеме FEC и трастузумаб (суммарно до 1 года) и третья группа дополнительно получила 4 введения доцетаксела (рис. 2).

**Рисунок 2. Дизайн исследования NeoSphere (L. Gianni, 2012).**



При использовании доцетаксела с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб + пертузумаб) CR составил 46%, а самый низкий – при использовании двойной анти-HER2 блокады без химиотерапевтического агента – 17% случаев. При применении доцетаксела с трастузумабом или пертузумабом частота полного лекарственного патоморфоза была практически одинакова – 29% и 24% ( $p=0,014$ ). Показатели 5 летней выживаемости без прогрессирования в 1 группе составили - 81%, во 2-й – 86%, в 3-й - 73% и в 4-й – 73%. Существенный выигрыш в показателях 5-летней выживаемости без прогрессирования установлен в случае достижения pCR по сравнению с неполным ответом опухоли на лечение (85% vs 76%), (рис.2, табл 2.) [78]. Таким образом, наиболее эффективной оказалась комбинация доцетаксела с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб+пертузумаб), где достигнуты самые высокие показатели pCR (46%) и 5-летней БРВ (85%).

**Таблица 2. Исследования, посвященные изучению НАХТ HER2+PMЖ**

Исследование	Кол-во больных	Стадии заболевания	Лечение	pCR %	БРВ %
A.Buzdar	42	T1-3N0-1M0 HER2+PMЖ	1)4FEC→12T+Траст.→хир.леч. 2) 4FEC→12T→хир.леч.	65,2 26,3	
NOAH	228	T2-4N0-2M0 HER2+PMЖ	1)3А+Т+Траст.→4Т+Траст.→3СМФ +Траст.→хир.леч. 2)3А+Т→4Т→3СМФ→ хир.леч.	43 22	5л-86,5 5л-54,8
Neo Sphere	417	T2-4N0-2M0 HER2+PMЖ	1)4Траст.+Т→хир.леч 2)4Траст.+Пертуз.+Т→хир.леч 3)4Траст.+Пертуз.→хир.леч 4)4Пертуз.+Т→хир.леч	46 29 17 24	5л-81 5л-86 5л-73 5л-73

Но, анализ результатов в проведенных исследованиях был осуществлен без учета распространенности процесса.

#### **1.4 История развития неоадьювантной терапии при трижды-негативном раке молочной железы**

Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ/ТНР) считается наиболее агрессивным биологическим подтипом, за счет высокого метастатического потенциала опухоли: как правило, характеризуется высокой степенью злокачественности, быстрым ростом опухоли и метастазированием в висцеральные органы, чаще встречается в молодом возрасте и приводит к гибели больных в течении 5 лет с момента установки диагноза [39,50]. ТНР - это опухоли, отрицательные по содержанию ER-, PR- и экспрессии белка HER2-. ТН РМЖ весьма часто ассоциирован с мутацией генов BRCA: встречаемость этих мутаций составляет от 16 до 42% по данным разных источников [63,94]. Наследственно-обусловленный РМЖ (с мутациями BRCA1) в 90% случаев представлены ТНР [101].

При ТН РМЖ лекарственный лечебный арсенал ограничен, поэтому, как правило, на первичном этапе лекарственного лечения используют стандартные схемы лечения РМЖ: антрациклин-содержащие и таксаны. Как и при других

биологических подтипах РМЖ, при ТНР предсказывающим фактором хорошего прогноза служит достижение в результате лекарственной терапии pCR [93].

Liedtke C. et al. проанализировали результаты использования разных режимов НАХТ у 1118 больных РМЖ (255 (23%) больных с ТН РМЖ и 863 (77%) другие подтипы РМЖ T1-4N0-3M0. Исследование проведено в университете M.D. Anderson Cancer Center, Texas в период с 1985 по 2004 года В подгруппе с ТНР в два раза чаще отмечено достижение pCR, по сравнению с другими подтипами (22 vs 11% соответственно,  $p=0,34$ ). Общая 5-летняя выживаемость больных достигших pCR, составила 94%. Отдаленные результаты в группе ТН РМЖ ниже, чем в группе других биологических подтипов (3-летняя БРВ 63 vs 76%, ( $p<0,001$ ); 3-летняя ОВ 76 vs 89%, ( $p<0,001$ )) [62]. Исследование доказывает агрессивное течение заболевания у больных ТН РМЖ по сравнению с другими биологическими подтипами. Однако, у больных ТНР с достигнутым pCR, отмечены высокие показатели 5-летней ОВ (94%), что позволяет перевести данную категорию пациентов в «группу благоприятного прогноза».

В настоящее время активно проводятся исследования по изучению молекулярно-биологических особенностей ТН РМЖ, появляются новые лекарственные препараты.

В исследовании CALGB/Alliance 40603 по НАХТ ТН РМЖ проведено сравнение эффективности карбоплатина и бевацизумаба. В исследование включено 454 пациентки ТН РМЖ II и III стадий. Все больные получили НАХТ по режимам: 1 группа (115 больных) паклитаксел в монорежиме, еженедельно, 12 введений; 2 группа (113 пациенток) паклитаксел + бевацизумаб; 3 (113 пациенток) паклитаксел + карбоплатин и 4 группа (113 больных) паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб; с последующими 4 введениями НАХТ по режиму АС (№4) во всех группах. После проведения НАХТ всем больным было выполнено хирургическое вмешательство, АХТ не проводилась. Добавление карбоплатина к паклитакселу позволило увеличить частоту pCR на 16% (60% vs 44%,  $p = 0,018$ ), а при добавлении бевацизумаба на 15 % (59%,  $p=0,089$ ) [108]. Пациенты 3 группы исследования, получившие НАХТ комбинацией паклитаксела с карбоплатином

+АС, продемонстрировали лучшие показатели 5-летней БРВ и ОВ (76 и 89% соответственно) [88, 113]. Органосохраняющие операции выполнены 183 (40,3%) пациенткам; 59,7 % больным выполнены РМЭ, но следует отметить, что из них в 31% случаев, пациентки – претенденты для органосохраняющего лечения, несмотря на отсутствие противопоказаний, выбрали РМЭ [86]. Таким образом, проведенное рандомизированное исследование доказывает эффективность добавления к стандартным режимам химиотерапии препаратов платины в неoadьювантном режиме у больных ТН РМЖ, что позволяет значительно улучшить достижение pCR (60 %) и выполнить органосохраняющие операции.

В многоцентровом рандомизированном исследовании I-SPY 2 сравнивали несколько экспериментальных схем, действующих на различные сигнальные пути, в сочетании со стандартной химиотерапией у больных РМЖ II-III стадиями. Интерес представляет группа из 72 пациенток ТН РМЖ с использованием нового таргетного препарата, ингибитора PARP-белка – велипариба в комбинации с карбоплатином в неoadьювантном режиме (паклитаксел, 12 еженедельных введений с велипарибом и карбоплатином с последующими 4 курсами химиотерапии с антрациклинами по схеме АС) и группа контроля из 44 больных, получивших стандартную неoadьювантную терапию в режиме переключения таксанов на антрациклины (12 еженедельных введений паклитаксела →4АС). В результате исследования группа больных с велипарибом и карбоплатином продемонстрировала высокую частоту достижения полных регрессий по сравнению со стандартным режимом (51 vs 26%). Токсичность была выше в группе с велипарибом. [110]. Данное исследование продемонстрировало целесообразность добавления в неoadьювантных режимах лечения ТН РМЖ PARP-ингибиторов – велипариба с препаратами платины. [101, 110]

Одно из последних рандомизированных исследований - BrighTNess, также посвящено изучению эффективности новых препаратов в лечении ТН РМЖ. В исследование включены 634 женщины с ТНР II-III (Т1N1-2, Т2-4N0-1) стадии заболевания. Большинство пациенток (453 (72%) с Т2 опухолями, у половины больных (268 (42%)) диагностированы пораженные подмышечные лимфоузлы на

стороне поражения. Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 50 лет. Герминальная мутация BRCA1/2 обнаружена у 93 (15%) женщин. Все больные по лечению были разделены на 3 группы. Первая группа (316 пациенток) получила НАХТ в режиме: 12 еженедельных введений паклитаксела + карбоплатин АUC6 (каждые 3 недели, 4 введения) + велипариб (50 мг x 2 раза в день, внутрь, 12 недель) с последующим проведением 4 курсов АС. Второй группе (160 больных) проведена НАХТ в режиме 12 еженедельных введений паклитаксела + карбоплатин 4 введения с последующим проведением 4 курсов АС. Третья группа (158 женщин) получила НАХТ в режиме: 12 еженедельных введений паклитаксела с последующим проведением 4 курсов АС. Вторым этапом лечения все больные были радикально прооперированы. Конечной точкой исследования было определение частоты полных регрессий. В результате исследования, pCR в общей группе больных составила 49% (309 больных), из них в группе паклитаксел+карбоплатин+велипариб – 53%, паклитаксел+карбоплатин – 58% и в группе паклитаксела – 31%. Таким образом, частота достижения pCR в группе паклитаксел+карбоплатин+велипариб и в группе паклитаксел+карбоплатин одинаковая, значит pCR достигается за счет препаратов платины. В группе больных с наследственным ТНР частота достижения pCR при режимах с платиной достигло 51% (47 больных). Проведенное рандомизированное исследование доказывает целесообразность проведения химиотерапии с включением препаратов платины в лечении ТН РМЖ. От добавления препаратов платины выигрывают все больные с ТНР (с выявленной мутацией и без мутаций) [41,63,94].

Таким образом, современные исследования демонстрируют значительно лучшие показатели pCR при добавлении к стандартным режимам химиотерапии препаратов платины у больных с ТН РМЖ.

### **1.5 Неoadьювантная эндокринотерапия в лечении рака молочной железы**

История эндокринотерапии РМЖ имеет уже столетнюю историю: впервые в 1896 г. George Thomas Beatson опубликовал в журнале «Lancet» сообщение о

положительном влиянии овариэктомии на течение диссеминированного РМЖ [52]. За это время накоплен огромный теоретический и практический материал по лечению злокачественных опухолей молочной железы с помощью методов эндокринотерапии. На сегодняшний день выделяют больных - с гормон-чувствительными опухолями (ER+ и/или PR+). Эти клинические группы соответствуют молекулярным подтипам РМЖ: люминальный А - положительный по ER и PR с отрицательным HER2 статусом; люминальный В, при котором опухоль положительна по содержанию ER и/или PR, и с отрицательным статусом или гиперэкспрессией HER2. Поэтому, подтип В, характеризуется большей по сравнению с подтипом А пролиферативной активностью, риском развития рецидива и метастазирования, но в тоже время и большей чувствительностью к цитостатикам. Прогноз заболевания наиболее благоприятный при наличии гормон-чувствительных опухолей, в случае которых можно рассчитывать на получение эффекта гормонотерапии как наименее токсичного и относительно эффективного у данной категории больных метода лечения. Роль всех известных в настоящее время методов эндокринотерапии сводится в конечном счёте к уменьшению влияния ER на опухолевые клетки, что в случае гормон-зависимой опухоли приводит к замедлению роста, к уменьшению опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения. Современный арсенал гормональных препаратов, эффективных при РМЖ, включает агонисты рилизинг-гормона гонадотропных гормонов гипофиза; препараты группы антиэстрогенов; селективные ингибиторы ароматазы (ИА); прогестины и андрогены и эстрогены [39].

Учение о неoadьювантной эндокринотерапии активно развивается в течение последних 20 лет. Неoadьювантная эндокринотерапия нашла активное применение для лечения постменопаузальных больных с крупными ER+ опухолями.

Mauriac L. et al. в 2002 году представили результаты лечения 199 больных РМЖ T2-3N0-1M0 и 102 пациентки РМЖ с T4N0-1M0 опухолями в постменопаузе 50-70 лет, с экспрессией ER +/- PR опухолями, получившими в неoadьювантном режиме тамоксифен, сроком 5,3 месяцев. Были достигнуты клинически значимые

результаты: клинический ответ при опухолях размером T2-3 был отмечен в 44% случаев и при T4 – в 48%. Органосохраняющие операции выполнены в 53,6% случаев при T2-3 опухолях и в 44% случаев при T4 опухолях [98].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург с 1997 проводилось рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности эндокринотерапии летрозолом (154 больных) и тамоксифеном (170 больных) в неoadьювантном режиме у женщин с РМЖ с экспрессией ER и/или PR в постменопаузе. Результаты исследования доказали, что частота клинических ответов значительно выше при лечении летрозолом в сравнении с тамоксифеном (55% vs 36%;  $p < 0,001$ ). Полный клинико-рентгенологический ответ на лечение в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах в группе лечения летрозолом достигнут в 10% случаях и в 45% - частичный ответ, а в группе с тамоксифеном в 4% и 32% случаях соответственно [32, 34,75]. При использовании летрозола чаще выполнялись органосохраняющие операции (45 vs 35%;  $p = 0,022$ ) [32,75,79]. Таким образом, исследование доказывает преимущество летрозола по сравнению с тамоксифеном в частоте ответа опухоли на проводимую терапию и выполнения органосохраняющих операций.

Международное исследование АТАС, проводившееся в период с 1998 по 2002 год, посвящено сравнению эффективности тамоксифена и анастрозола и их комбинации. В исследование включено 87 больных в постменопаузе (возраст 55-74 лет), с ER+ и/или PR+ РМЖ - T2N1M0, T3N0-1M0, T4N0M0. Больные были распределены на три группы: первая – получали анастрозол, вторая – комбинацию анастрозол + тамоксифен, третья - тамоксифен в течении 3-х месяцев. По окончании эндокринотерапии все больные были прооперированы. Исследование проводилось с целью сравнения частоты объективного ответа на проводимое лечение и выполнения органосохраняющих операций. Объективный ответ в группе лечения анастрозолом отмечен в 93,3% случаях, в группе лечения тамоксифеном у 52,3% больных и в группе комбинации анастрозола с тамоксифеном у 48% пациенток ( $p = 0,048$ ). Эффективнее неoadьювантная эндокринотерапия проявила себя у больных с гиперэкспрессией ER.

Эндокринотерапия переносилась пациентами удовлетворительно. Органосохраняющие операции были выполнены в 42% случаев 1-й группе (получавших один анастрозол), в 30% случаев - получавших комбинированную эндокринотерапию и в 30% - у получавших тамоксифен ( $p=0,056$ ). При морфологическом заключении - pCR наблюдался у двух больных после лечения анастрозолом, одной больной - после комбинированного лечения и у одной больной - после терапии тамоксифеном [30]. Таким образом, эффективность неадьювантной эндокринотерапии анастрозолом выше, чем лечение тамоксифеном, что подтверждают показатели объективного (клинико-рентгенологического) ответа (93,3 vs 52,3% соответственно,  $p=0,048$ ) и частотой выполнения органосохраняющих операций (42 vs 30%,  $p=0,056$ ) [47,116].

Другое клиническое исследование, посвященное сравнению эндокринотерапии эксеместаном с тамоксифеном в неадьювантном режиме, проводилось в период с 1997 по 2004 года, включает 127 больных с экспрессией ER и/или PR РМЖ T2N1-2M0, T3N0-1M0, T4N0M0. Больные делились на две группы, первая – принимали в неадьювантном режиме тамоксифен, вторая – эксеместан в течении 3 месяцев. Целью данного исследования была оценка объективного ответа опухоли и частоты выполнения органосохраняющих операций в данных группах. Объективный клинический ответ (полный и частичный) опухоли на терапию эксеместаном наблюдался в два раза чаще, чем в группе лечения тамоксифеном (90.5% vs 48.4%,  $p=0.049$ ). Рентгенологический ответ опухоли на лечение (полный и частичный) также подтвердил превосходство эксеместана над тамоксифеном (58% vs 20%). При оценке частоты выполнения органосохраняющих операций: в группе лечения эксеместаном органосохраняющие операции выполнялись в 3 раза чаще, по сравнению с группой больных, получивших лечение тамоксифеном (31,6 vs 13,3% соответственно,  $p=0.048$ ) [60]. Таким образом, исследование демонстрирует преимущество эксеместана над тамоксифеном.

### **1.6 Критерии оценки лекарственного патоморфоза**

С появлением неадьювантной лекарственной терапии, появился такой феномен как полный лекарственный патоморфоз. Оценка ответа опухоли на

лечение - это показатель эффективности проведенного предоперационного лекарственного лечения и прогноз отдаленных результатов в зависимости от достижения степени патоморфоза и наличия/отсутствия резидуальной опухоли.

Ответ опухоли на лечение представляет собой комплекс альтеративно-деструктивных изменений в зоне первичной опухоли и МТС регионарных лимфатических узлах, вследствие проведенной противоопухолевой терапии, что позволяет оценить эффективность неoadъювантной химио-, таргетной- и/или эндокринотерапии [1-2,43-44,74].

В 1981 г. ВОЗ была принята клиническая классификация степеней ответа опухоли на проведенное неoadъювантное лечение, основанная на изменении размеров карциномы, определяемых с помощью рентгенологических методов исследования и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST) [62,111]. В соответствии с этой классификацией различают: полный ответ (Complete Response — CR) — полное (100%) исчезновение всех опухолевых поражений; частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более; прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага более чем на 25%; стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — уменьшение размера опухоли менее 50% или увеличение очага менее чем на 25% [67,116].

Первыми гистологическими классификациями в нашей стране, по оценке степени достижения лекарственного патоморфоза после НАХТ были схема, предложенные Е.Ф. Лушниковым в 1977 году и Г.А. Лавниковой в 1972 году.

В классификации Е.Ф. Лушникова различают 4 степени лекарственного патоморфоза:

1. слабый патоморфоз – наличие дистрофических изменений отдельных опухолевых клеток;
2. умеренный – наличие очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;

3. выраженный – наличие обширных полей некроза, резко выраженных дистрофических изменений опухолевых клеток и присутствие незначительного количества опухолевых клеток, сохранивших жизнеспособность;
4. резко выраженный, полный патоморфоз – отсутствие опухолевых элементов.

Классификация Г.А. Лавниковой учитывает изменение структуры опухоли на тканевом и клеточном уровне, в ней выделяют 4 степени лекарственного патоморфоза с использованием количественного показателя – индекса повреждения:

1. более 50% опухолевой паренхимы сохранено;
2. сохранено 20-50% опухолевой паренхимы;
3. сохранено до 20% опухолевой паренхимы в виде отдельных очагов;
4. полное отсутствие опухолевой паренхимы [21].

Многие онкологические учреждения в нашей стране на сегодняшний день продолжают применять классификацию Г.А. Лавниковой в клинической практике для оценки степени достижения лекарственного патоморфоза.

В настоящее время во многих странах для определения лечебного патоморфоза придерживаются классификации системы RCB (Residual Cancer Burden), которая подразумевает использование расчетного индекса, по величине которого судят о прогнозе заболевания. Оценка индекса RCB проводится с помощью on-line- калькулятора. Полученный индекс трактуется как:

- 0 – полный ответ – pCR – морфологическая картина: отсутствуют жизнеспособные опухолевые клетки;
- 1 – умеренный ответ – имеются единичные опухолевые клетки или мелкие группы клеток – минимальная остаточная опухоль, <1,36;
- 2 – слабый ответ – морфологически: фиброз преобладает над опухолевыми структурами – умеренная остаточная опухоль – 1,36-3,28;

- 2 – отсутствие достоверного ответа – опухолевые структуры преобладают над фиброзом – выраженная остаточная опухоль, >3,28 [2,28].

В последние годы интенсивно изучается белок p53, его синтез связан с мутацией гена-супрессора опухоли TP53. В литературе приводятся данные о связи гиперэкспрессии p53 с неблагоприятным прогнозом течения РМЖ. Но при этом нет убедительных данных о связи белка p53 с эффективностью лекарственной терапии. Данный вопрос в онкологии остается предметом дискуссии [20,69].

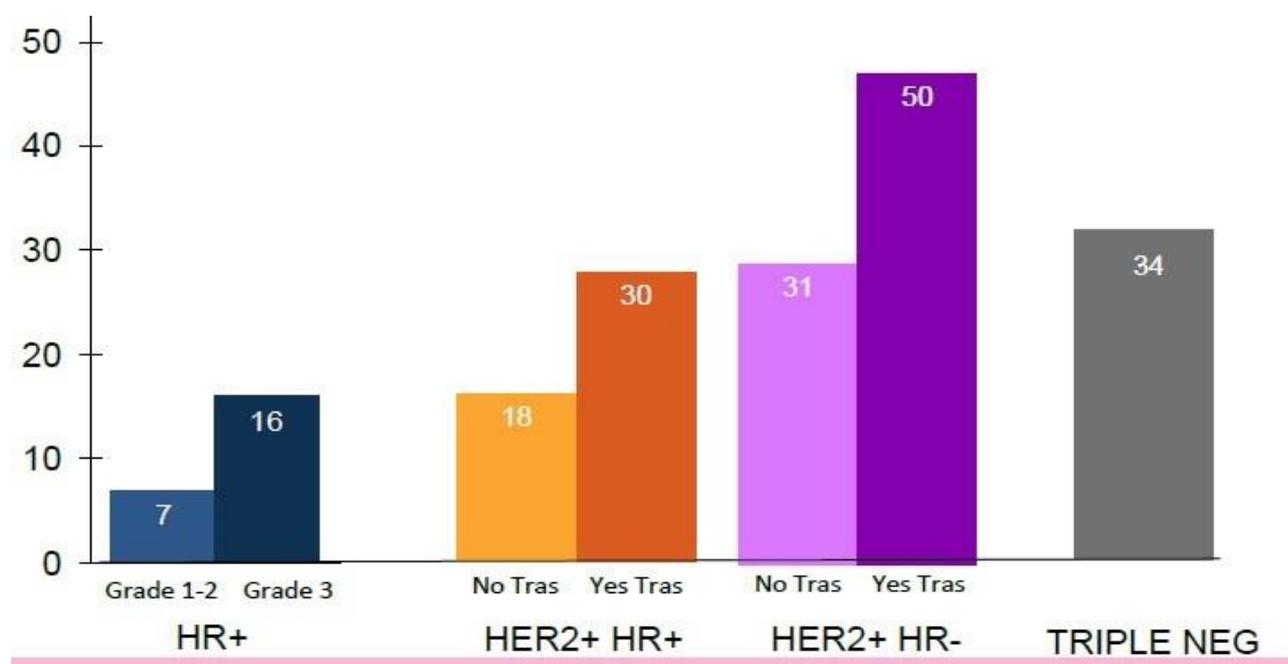
### **1.7 Достижение полного лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах рака молочной железы**

В 2014 году Patricia Cortazar с соавт. опубликовали результаты мет-анализа CTNeoBC, посвященного достижению полного патоморфоза опухоли в ответ на неоадьювантную терапию. В мет-анализ CTNeoBC включены 12 рандомизированных исследований, включающие 11955 больных с первично-операбельным и местнораспространенным РМЖ. Всем больным на первом этапе лечения проведена неоадьювантная системная терапия. Проанализирована частота достижения pCR с учетом биологических характеристик опухолей. Частота достижения полного лекарственного патоморфоза первичной опухоли существенно отличалась при различных биологических подтипах (рис. 3) [67].

Самые высокие показатели достижения pCR отмечены в группе больных с нелюминальным HER2+ РМЖ с применением трастузумаба в неоадьювантном режиме (50%), при этом без трастузумаба уровень pCR был уже значительно ниже (31%). Хорошие показатели достижения pCR достигнуты в группе больных с ТН РМЖ (34%). У больных с гормонположительными HER2+ РМЖ уровень pCR - 18%, но при подключении трастузумаба в неоадьювантном режиме у таких больных уровень pCR возрос до 30%. Самые низкие показатели достижения полного лекарственного патоморфоза отмечены при люминальном А подтипе РМЖ (7%). В ходе исследования определена зависимость достижения pCR от

степени дифференцировки опухоли (при G1-2 опухолях уровень pCR- 7%, при G3 – 16%), (рис.3) [28,67].

**Рисунок 3. Частота pCR при различных биологических подтипах РМЖ (CTNeoBC, 2014)**



Сокращения: HR+ люминальный (гормонопозитивный) РМЖ; HER2+HR+ люминальный HER2+ РМЖ; HER2+HR- гормононегативный HER2+ РМЖ; TRIPLE NEG- Тройной негативный РМЖ; no Trast- без Трастузумаба; yes Trast- с Трастузумабом

Таким образом, исследование демонстрирует, что частота pCR выше в группах с HER2+ РМЖ и ТНР, которые характеризуются как агрессивные биологические подтипы РМЖ так как протекают с высоким риском прогрессирования заболевания. Исследование демонстрирует эффективность и значимость таргетной терапии при HER2+ фенотипах РМЖ (при добавлении трастузумаба в предоперационном режиме практически в 2 раза повысилась частота pCR при люминальном и нелюминальном HER2+ РМЖ). Самые низкие показатели достижения ответа опухоли на лечение отмечены при люминальных HER2- фенотипах РМЖ [62]. При анализе отдаленных результатов, было доказано, что при достижении pCR значительно улучшался прогноз заболевания. Достижение pCR снизило риск возврата болезни на 52% и риск смерти на 64%.

Также в мет-анализе CTNeoBC был оценен прогноз при наличии остаточной неинвазивной карциномы (pTisN0) после неoadьювантного лечения, и, были выявлены одинаковые показатели БРВ и ОВ как при pCR, так и при наличии остаточной (резидуальной) карциномы *in situ* [67]. Таким образом, наличие полного морфологического регресса опухоли и/или наличие остаточной карциномы *in situ* после проведения неoadьювантного лечения, значительно улучшают прогноз заболевания. Определено, что биологические подтипы опухоли являются предикторами потенциального ответа на химиотерапию. Наиболее выигрышные результаты по достижению pCR и дальнейшего прогноза достигнуты в группах, которые исторически зарекомендовали себя как группы неблагоприятного прогноза (трижды-негативный и HER2+ подтипы РМЖ).

Другое крупное исследование, посвященное изучению достижения полного лекарственного патоморфоза у больных РМЖ, получивших неoadьювантную системную терапию, проведено в Северной Каролине. В исследование включены в общей сложности 13.939 женщин с РМЖ T1-4N0-3M0: из них 322 (2%) с люминальным А подтипом, 5941 (43%) с люминальным В HER2- карциномами, 2274 (16%) с HER2+ РМЖ и 5402 (39%) с TN РМЖ. Все больные на первом этапе лечения получили НАХТ, а на втором этапе- были радикально прооперированы. Конечными точками исследования были оценка лечебного патоморфоза и отдаленные результаты лечения. Результаты исследования опубликованы dr. Naqee et al. в апреле 2018 года: pCR достигнут в 19% случаев. Самые низкие показатели pCR отмечены у пациенток с люминальным А подтипом (0,3%), а самые лучшие показатели достижения pCR отмечены в подгруппе HER2+ РМЖ (38,7%). Показатели 5-летней ОВ больных РМЖ, достигших полного лечебного патоморфоза, в подгруппах с люминальным В HER2- РМЖ, HER2+ и TNР достигли 93,0; 94,2 и 90,6% соответственно (p=0,016) [88].

Еще одно интересное исследование, опубликованное в апреле 2018 года, проведенное в MD Anderson Cancer Center, также посвящено НАХТ. В исследование включены 720 больных РМЖ, получивших НАХТ в период с 1996 по 2011гг и достигших на фоне лечения pCR. Задачей исследования было оценить

отдаленные результаты лечения в зависимости от режима НАХТ. Пациентки, достигшие pCR, в 157 (21,8%) случаях были с люминальными HER2- подтипами опухоли, в 310 (43,3%) с HER2+ РМЖ и 236 (32,7%) с ТН РМЖ. Стадии заболевания распределились следующим образом: с ПА – 292 (40,5%) женщин, ПВ – 153 (21,2%), ША – 78 (10,8%) пациенток, ШВ – 66 (9,2%) и с ШС – 132 (18,3%) больных. В неоадьювантном периоде всем больным проведена НАХТ: режимы АС получили 56 (7,8%) пациенток, комбинацию А+Т – 367 (50,9%), химиотерапию с таргетной терапией (HER2+ РМЖ) провели 227 (31,5%) больным и другие режимы использованы в 71 (9,8%) случаях. На втором этапе лечения все больные были прооперированы (РМЭ, РР, РМЭ с одномоментной реконструкцией молочной железы, с БСЛУ). В адьювантном периоде химиотерапия проведена 196 (27%) больным, эндокринотерапия – 261 (36%) пациенткам и ДЛТ – 559 (77,5%) женщин. Медиана наблюдения за больными составила 7,1 год наблюдения. Прогрессирование зарегистрировано в 63 (9%) случаях, смерть от прогрессирования – 40 (6%) случаев. Локальный рецидив заболевания выявлен у 11 (17%) больных, регионарные МТС – 11 (17% пациенток и отдаленные МТС в 41 (65%) случаев. Солитарные МТС в головной мозг диагностированы в 13 (32%) случаев, в кости и печень – по 4 (10%) случаев, в легкие у 3 (7%) женщин и полиорганные МТС – у 17 (41%) больных. При анализе 5-летней БРВ в зависимости от выбранного режима НАХТ достигнуты следующие результаты: при схеме с антрациклинами (АС) 5-летняя БРВ составила 93% (95% CI 86-100%), при комбинации А+Т – 91% (95% CI 88-94%), АТ+ таргетная терапия 93% (95% CI 89-96%) и при других схемах лечения 5-летняя БРВ составила – 85% (95% CI 78-94%), Больные с HER2+ РМЖ, достигшие pCR на фоне проведения НАХТ без таргетных препаратов на предоперационном этапе, достигли в 90% случаев 5-летней БРВ. Таким образом, исследование не демонстрирует связи БРВ у больных достигших pCR от химиотерапевтического режима ( $p=0,45$ ) [122]. Несомненно, оценка ответа опухоли на проводимую НАХТ является критерием для определения эффективности лекарственной терапии и прогноза заболевания.

Доказано, что достижение pCR прямо коррелирует с высокими показателями БРВ и ОВ.

Однако, исследований, посвященных анализу предоперационной системной терапии у больных первично операбельным РМЖ в когорте российских женщин, с учетом биологических характеристик карцином и степени достижения лечебного патоморфоза недостаточно, что и послужило поводом для проведения данной научной работы.

### **1.8 Роль маркировки первичной опухоли при планировании предоперационной лекарственной терапии у больных раком молочной железы**

На сегодняшний день неoadьювантная системная терапия при первично-операбельном РМЖ становится широко принятым методом лечения в повседневной практике. Преимуществом неoadьювантной системной терапии является улучшение хирургического этапа лечения: увеличение частоты выполнения органосохраняющих операций [8, 26]. А так как целью предоперационной лекарственной терапии является достижение полного клиничко-рентгенологического и морфологического ответа опухоли на лечение, то у онколога-хирурга на этапе планирования хирургического лечения возникают трудности в определении локализации первичного очага. В этом случае часто вариантом выбора хирургического лечения становится радикальная мастэктомия.

В наше время, в эпоху органосохраняющего хирургического лечения РМЖ при планировании неoadьювантной системной терапии, во всем мире используют методику маркировки первичной опухоли. Первоначально, с целью маркировки опухоли в молочной железе, использовалась методика нанесения татуажа на кожу молочной железы над расположением опухоли или делали кожные насечки в данной зоне. Неудобством этой методики было то, что при достижении полного клиничко – рентгенологического ответа опухоли на лечение, невозможно было оценить глубину и размеры расположения данной зоны первоначального поражения, поэтому приходилось выполнять «расширенную» радикальную резекцию с большим захватом тканей. В настоящее время, для маркировки

месторасположения первичной опухоли и верифицированных МТС лимфоузлов, можно успешно использовать рентгеноконтрастные метки (маркеры длительного мониторинга), но в нашей стране эта методика остается малоизученной и практически неизвестной, что послужило нам ориентиром для раскрытия и анализа данного вопроса.

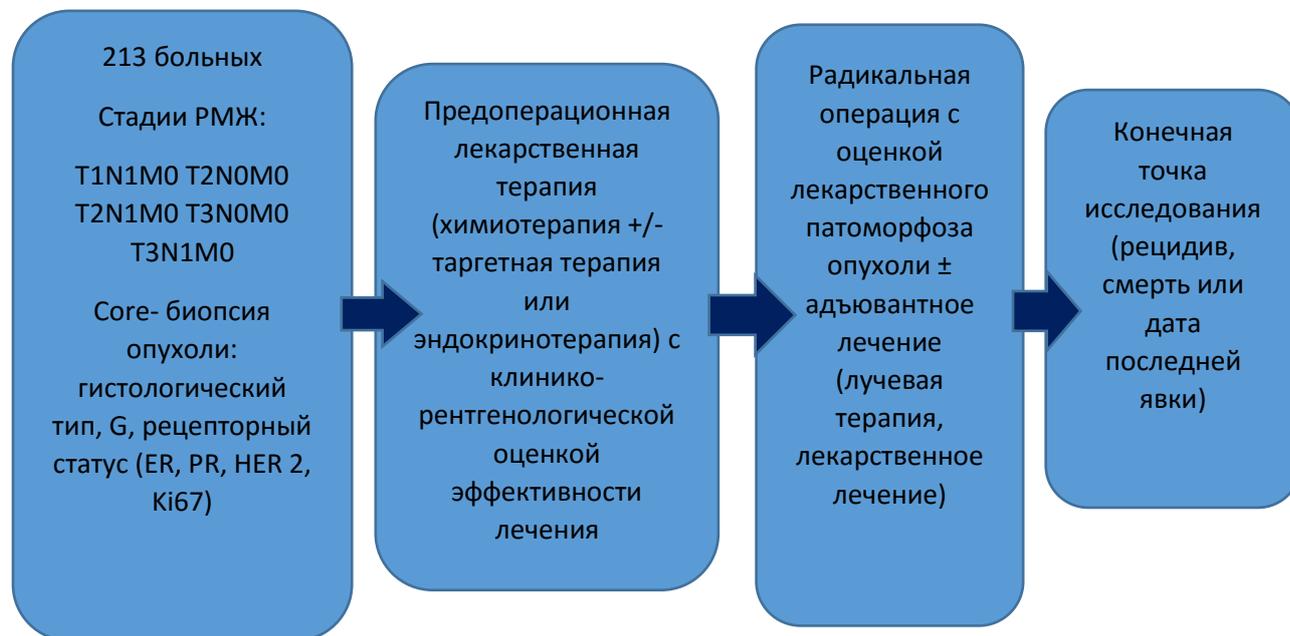
## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Наше исследование проведено на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Исследование является ретро- и проспективным и нерандомизированным. В работу включены архивные данные историй болезни, амбулаторных карт и результаты гистологических и ИГХ-исследований больных с диагнозом: первично-операбельный РМЖ, получившие лечение в период с 2004 по 2017 гг. Научная работа включает в себя 2 последовательных этапа анализа: когортный и лабораторный. В когортный этап исследования вошли архивные данные о 213 больных исследуемой группы. Всем больным на первом этапе лечения, после верификации заболевания и определения морфологических характеристик опухоли (гистологический вариант, G, биологический тип), проведена предоперационная лекарственная терапия (химиотерапия +/- таргетная терапия или эндокринотерапия) с оценкой непосредственной эффективности лечения (клиническая, рентгенологическая). На втором этапе лечения всем больным выполнено радикальное хирургическое лечение с оценкой степени лекарственного патоморфоза опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлов, и, при наличии жизнеспособной опухолевой ткани (0-1-2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) - повторно определены морфологические и ИГХ-характеристики резидуальной опухоли. На третьем этапе лечения пациентки получили необходимое адъювантное лечение: системное терапевтическое (химиотерапия, +/- таргетная терапия, +/-эндокринотерапия) и/или локальное (лучевая терапия). Заключительным этапом исследования выполнена оценка отдаленных результатов (БРВ и ОВ) (рис. 4). Анализируемые клинические характеристики больных, включенных в группу исследования, составили: возраст на момент манифестации заболевания, функция яичников, сторона поражения и локализация опухоли, стадии заболевания, TNM- статус, размер первичной опухоли до и после предоперационного лекарственного лечения (клинико-рентгенологический и макроскопический), статус лимфатических узлов, мультицентричность опухоли, наличие генетических

мутаций и других онкологических заболеваний, вид и количество циклов предоперационного лечения, объем хирургического вмешательства, вид локального и адъювантного лекарственного лечения, доля рецидивов заболевания и смертей, показатели выживаемости (БРВ, ОВ). Анализируемые морфологические характеристики карцином, составили: гистологический тип, степень дифференцировки (G), рецепторный статус (ER, PR, HER2, Ki67) и биологический подтип опухоли до лечения (биопсийный материал) и характеристики резидуальной опухоли (операционный материал): морфологический размер опухоли и степень достижения лекарственного патоморфоза, при наличии резидуальной опухоли (0-1-2 степени лекарственного патоморфоза) - гистологический тип, рецепторный статус (ER, PR, HER2, Ki67) и биологический подтип карциномы, статус и количество пораженных лимфатических узлов и их ответ на лечение.

#### Рисунок 4. Дизайн исследования основной группы



2 этап анализа выполнен на кафедре патологической анатомии РМАНПО, в исследовании использовались парафиновые блоки (core-биопсии и резидуальной опухоли) больных, включенных в исследование, для определения экспрессии

белка p53 с помощью ИГХ-метода. Лабораторная часть включает в себя 96 исследований определения экспрессии белка p53 опухолью: 36 - core-биопсийного материала и 60- резидуальной опухоли (0-1-2 степени лекарственного патоморфоза).

## **2.2 Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика больных**

В наше исследование включены данные о 213 женщин с верифицированным инвазивным РМЖ стадий T1-3N0-1M0, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2004 по 2017гг.

Лечение по годам распределилось следующим образом: в 2004г. - 4 (1,9%) пациентки, 2006г.- 10 (4,7%), 2007г. – 20 (9,4%) больных, 2008г. – 5 (2,3%), 2009г. – 12 (5,6%), 2010г. – 8 (3,8%), 2011г. – 10 (4,7%) женщин, 2012г. – 13 (6,1%), 2013г. – 11 (5,2%), 2014г. – 28 (13,1%), в 2015г. – 35 (16,4%) случаев, в 2016 – 39 (18,3%) и в 2017 – 18 (8,5%) случаев.

Для удобства дальнейшего сравнения проведенного лечения больные разделены на 4 временные группы (периода):

- 1) 2004-2007гг. - 34 (16,0%) пациенток;
- 2) 2008-2010 гг. – 25 (11,7%) больных;
- 3) 2011-2013гг. – 34 (16,0%) случаев;
- 4) 2014-2017гг. – 120 (56,3%) женщин.

Возраст женщин варьировал от 24 до 76 лет (медиана – 47 лет). Доля больных моложе 40 лет составила 58 (27,2%), 40-50 лет – 72 (33,8%), 50-60 лет – 52 (24,4%) и старше 60 лет – 31 (14,6%) случаев. По классификации ВОЗ: молодые женщины до 45 лет, включенные в исследование, составили 85 (39,9%), средний возраст 45-59 лет отмечен в большинстве случаев 94 (44,1%) и от 60 лет и старше у 34 (16,0%) больных. Менструальная функция яичников была сохранена в 135 (63,4%) случаях и в менопаузе – 78 (36,6%), (табл. 3).

У женщин, включенных в исследование, чаще была поражена левая молочная железа (125 (58,7%) против 88 (41,3%) правосторонних локализаций

соответственно). Расположение опухоли по квадрантам известно у всех женщин, включенных в исследование, в половине случаев опухоль определялась в верхне-наружном квадранте (110 (51,6%)), остальные карциномы распределялись в других квадрантах: центральная локализация опухоли выявлена в 14 (6,6%) случаях, в верхне-внутреннем квадранте – в 41 (19,2%) наблюдениях, нижне-внутреннем – 10 (4,7%), нижне-наружном – 21 (9,9%) и в двух и более квадрантах 17 (8,0%), (табл. 3).

Диагноз РМЖ у больных был верифицирован в 100% случаев: методом соге-биопсии опухоли в 202 (94,8%) случаях и методом тонкоигольной биопсии опухоли в 11 (5,2%) наблюдениях. Распространенность РМЖ соответствовала ПА стадии - 47 (22,1%), ПВ - в 110 (51,6%) и ША - 56 (26,3%) наблюдений. Распространенность в системе TNM: T1N1M0 – 7 (3,3%) наблюдений, с T2N0M0 – 40 (18,8%), с T2N1M0 – 95 (44,6%), с T3N0M0 – 15 (7,0%) и с T3N1M0 – 56 (26,3%) случаев (табл. 3).

Размер (клинический) первичной опухоли варьировал от 2 до 10 см (медиана 4 см, средний размер – 4,3 см), до 2 см отмечен в 7 (3,3%) наблюдениях, от 2 до 5 см – 135 (63,4%) и опухоль более 5 см 71 (33,3%) случаях. Подмышечные лимфоузлы поражены в 158 (74,2%) наблюдениях и негативные - в 55 (25,8%). Верификация аксиллярных лимфатических узлов (цитологическая, гистологическая) выполнена в 31 случае: из них у 30 (96,8%) женщин выявлены метастазы рака и в 1 (3,2%) – без метастатического поражения, в остальных случаях статус лимфоузлов оценен с помощью клинико-рентгенологических методов.

**Таблица 3. Характеристика пациентов и карцином**

Фактор	Группа исследования	
	Абсолютные показатели, N 213	%
<b>Возраст, годы</b>		
Медиана возраста	47	
<40лет	58	27,2
40-50	72	33,8
50-60	52	24,4
60 лет и более	31	14,6

<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Возраст, годы (ВОЗ)</b>		
<45	85	39,9
45-59	94	44,1
60 лет и более	34	16,0
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Функция яичников</b>		
Менопауза	78	36,6
Пременопауза	135	63,4
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Сторона поражения</b>		
Левая	125	58,7
Правая	88	41,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Локализация опухоли, квадранты</b>		
Центральный	14	6,6
Верхне-внутренний	41	19,2
Нижне-внутренний	10	4,7
Верхне-наружный	110	51,6
Нижне-наружный	21	9,9
2 квадранта и более	17	8,0
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Верификация карциномы, метод</b>		
Тонкоигольная	11	5,2
Core-биопсия	202	94,8
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>TNM-статус</b>		
T1N1M0	7	3,3
T2N0M0	40	18,8
T2N1M0	95	44,6
T3N0M0	15	7,0
T3N1M0	56	26,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Стадия заболевания</b>		
II A	47	22,1
II B	110	51,6
III A	56	26,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Размер опухоли (T) клинический</b>		
До 2 см	7	3,3
2-5 см	135	63,4
Более 5 см	71	33,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Статус лимфатических узлов</b>		
Нет поражения (N0)	55	25,8
MTC поражение (N1)	158	74,2
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>

Гистологические варианты карцином были различны: преобладал инфильтративный протоковый рак – в 187 (92,6%) случаях, значительно реже -

инфильтративный дольковый - в 9 (4,5%), смешанные раки (1 (0,5%)) и другие (папиллярный, тубулярный, медуллярный, слизистый и др.) гистологические варианты (5 (2,5%) наблюдений) (табл. 4).

Преимущественно диагностированы опухоли высокой злокачественности: умеренно-дифференцированные (G2) – в 113 (67,7%) случаях и низкодифференцированные (G3) карциномы – в 41 (24,6%) и значительно реже встречались высокодифференцированные (G1) опухоли – в 13 (7,8%) наблюдениях. Стромальная/туморальная лимфоидная инфильтрация выявлена в 4 (1,9%) случаях, раковая эмболия – 10 (4,9%), лимфоваскулярная инвазия – 12 (5,8%). Наличие внутрипротокового компонента опухоли определено на 5 (2,4%) образцах, фокусы «рака in situ» - 2 (0,9%). Мультицентричность опухоли определена в 16 (7,7%) случаях (табл. 4).

Первично-множественные опухоли зарегистрированы в 16 (7,5%) случаях, из них синхронные заболевания - в 5 (31,3%) и метакронные - в 11 (68,7%) наблюдениях.

Определение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, HER2 –статус и Ki67 определялся с помощью ИГХ исследования, проводимого на блоках опухоли (парафинизированный материал core-биопсии и/или операционный) в патоморфологических лабораториях. До начала лечения статус рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) оценен на 195 (91,5%) карциномах. У женщин, включенных в группу исследования, гормонопозитивные опухоли имели незначительный перевес: ER+ карциномы выявлены в 123 (63,1%) случаях и PR+ опухоли - в 110 (56,4%), по сравнению с гормононегативными карциномами: ER 0 – 72 (36,9%) и PR 0 – 85 (43,6%) наблюдениях.

Данные о HER2-статусе известны в 192 (90,1%) случаях. Преобладающее большинство женщин были с HER2- карциномами - 135 (70,3%) и в 57 (29,7%) наблюдениях - с HER2+ опухолями (табл. 4).

Индекс пролиферативной активности опухолей (Ki67) доступен для анализа у 146 (68,5%) исследуемых женщин: высокий индекс злокачественности определен в 118 (80,8%) случаях и низкий - в 28 (19,2%) (табл. 4).

Биологический подтип опухоли до лечения был определен в 192 (90,1%) случаях. Биологические подтипы первичной опухоли больных РМЖ до лечения распределились следующим образом: люминальный А подтип выявлен в 15 (7,8%) наблюдениях, люминальный В HER2- в 81 (42,2%), люминальный В HER2+ статус - в 31 (16,1%), нелюминальный HER2+ подтип - в 26 (13,5%) наблюдениях и ТНР определен в 39 (20,3%) случаях (табл.4).

**Таблица 4. Морфологическая характеристика карцином**

Фактор	Группа исследования	
	Абсолютные показатели, N	%
<b>Гистологический тип опухоли</b>		
Протоковый	187	92,6
Дольковый	9	4,5
Смешанный	1	0,5
Редкий тип	5	2,5
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>202</b>	<b>94,8</b>
<b>Степень дифференцировки</b>		
G1	13	7,8
G2	113	67,7
G3	41	24,6
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>167</b>	<b>78,4</b>
<b>ER-статус</b>		
ER+ позитивный	123	63,1
ER- негативный	72	36,9
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>195</b>	<b>91,5</b>
<b>PR- статус</b>		
PR+ позитивный	110	56,4
PR- негативный	85	43,6
<b>ER/PR статус</b>		
ER+/PR+	103	52,8
ER+/PR-	20	10,3
ER-/PR-	65	33,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>195</b>	<b>91,5</b>
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>195</b>	<b>91,5</b>
<b>HER2-статус</b>		
HER2+ позитивный	57	29,7
HER2- негативный	135	70,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>192</b>	<b>90,1</b>
<b>Кi67-статус</b>		
Кi67-экспрессия >20%, (позит.)	118	80,8
Кi67- негативный <20%, (негат.)	28	19,2
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>146</b>	<b>68,5</b>
<b>Биологический подтип</b>		
Люминальный А	15	7,8
Люминальный В HER2-	81	42,2

Люминальный В HER2+	31	16,1
Нелюминальный HER2+	26	13,5
Тройной негативный	39	20,3
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>192</b>	<b>90,1</b>

### 2.3 Характеристика предоперационного лечения больных

На первом этапе лечения всем больным проведена предоперационная системная терапия: химиотерапия в 204 (95,8%) случаях и эндокринотерапия – в 9 (4,2%). НАХТ в половине случаев представлена антрациклиновыми режимами (АС, FAC, CAF) 101 (49,5%); таксаны (Т) в монорежиме - в 5 (2,5%) наблюдениях; схема комбинации антрациклинов с таксанами (А+Т/А→Т) - в 62 (30,4%); режим комбинации антрациклинов, с переключением на таксаны и препараты платины (А→Т+платина) получили 10 (4,9%) женщин, схему комбинации таксанов с препаратами платины (Т+платина) – 24 (11,8%) и в 2 (1%) случаях проведена химиотерапия в режиме комбинации антрациклинов с препаратами платины (А+платина). НАХТ комбинации антрациклинов и таксанов в режиме схем - переключения (А→Т) проведена в 54 (87,1%) случаях, в количестве курсов 4+4 (каждые 21 день) или 4+12 (АС каждые 21 день, 4 курса с последующим еженедельным введением таксанов №12) и последовательным введением препаратов (А+Т) в 8 (12,9%) случаях (табл. 5).

С 2008 года при HER2+ РМЖ НАХТ включала трастузумаб (8 мг/кг – нагрузочная доза, с последующими поддерживающими дозами- 6 мг/кг): в 45 (78,9%) случаях больным с HER2+ РМЖ проведена НАХТ с анти-HER2 - препаратом (трастузумаб) в количестве 4 или 6 введений. С 2015 года у больных с HER2+ карциномами совместно с НАХТ стала применяться двойная таргетная блокада (трастузумаб + пертузумаб): в нашем исследовании - в 7 (12,3%) наблюдениях проведена химиотерапия в сочетании с двойной таргетной блокадой (табл. 5).

Неoadьювантная эндокринотерапия использовалась у больных с люминальными HER2- подтипами опухоли: тамоксифен – 2 (22,2%) и ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут или анастрозол 1 мг/сут) в 7 (77,8%) случаях,

прием препаратов продолжался от 4 до 27 месяцев (табл.). В исследование включили пациентку 76 лет, с РМЖ T1N1M0, IIА стадией, люминальным В HER2-подтипом, по причине отягощенной сопутствующей патологии на первом этапе лечения в течении 27 месяцев применялась неoadьювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы. По истечении 27 месяцев приема ингибиторов ароматазы, был достигнут полный клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение, больной выполнена РМЭ в условиях стабилизации сопутствующих заболеваний. При микроскопическом морфологическом ответе – достигнута 2 степень лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой.

**Таблица 5. Варианты предоперационной лекарственной терапии.**

<b>Режимы предоперационной лекарственной терапии</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Варианты неoadьювантной терапии</b>		
Химиотерапия	204	95,8
Эндокринотерапия	9	4,2
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>
<b>Режимы НАХТ</b>		
Антрациклины (АС, FAC, CAF)	101	49,5
Таксаны (Т)	5	2,5
Комбинации А+Т/А→Т	62	30,4
Режимы с препаратами платины	36	17,7
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>204</b>	<b>95,8</b>
<b>Режимы комбинации А+Т/А→Т</b>		
А+Т	8	12,9
А→Т	54	87,1
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>62</b>	<b>30,4</b>
<b>Режимы с препаратами платины</b>		
А→Т+Платина	10	4,9
Т+Платина	24	11,8
А+Платина	2	1
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>36</b>	<b>17,7</b>
<b>НАХТ HER2+ больных</b>		

С Трастузумабом	45	78,9
Без Трастузумаба	12	21,1
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>57</b>	<b>29,6</b>
<b>НАХТ HER2+ больных</b>		
С двойной таргетной блокадой (трастузумаб+пертузумаб)	7	12,3
Без двойной таргетной блокады	50	87,7
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>57</b>	<b>29,6</b>
<b>Неoadъювантная эндокринотерапия</b>		
Тамоксифен	2	22,2
Ингибиторы ароматазы	7	77,8
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>9</b>	<b>4,2</b>

## 2.4 Характеристика адъювантного лечения больных

Все больные на втором этапе лечения были радикально прооперированы: большинству выполнены радикальные мастэктомии (143 пациентки, 67,1%), остальным 70 (32,9%) проведено органосохраняющее лечение (табл. 6).

**Таблица 6. Анализ хирургического лечения больных**

Фактор	Группа исследования	
	Абсолютные показатели, N	%
<b>Вид хирургического лечения</b>		
Радикальная резекция	70	32,9
Радикальная мастэктомия	143	67,1
<b>Всего, доступные данные</b>	<b>213</b>	<b>100</b>

Адъювантная лучевая терапия (ЛТ) проведена в 183 (85,9%) случаях.

Адъювантную химиотерапию получили в 142 (66,7%) наблюдениях в количестве курсов от 1 до 6, в 57 (91,9%) случаях при HER2+PMЖ проведена терапия трастузумабом в монорежиме до 1 года, адъювантная эндокринотерапия проведена в 131 случаях, с продолжительностью до 5-10 лет или до прогрессирования заболевания.

Режимы АХТ распределились следующим образом: 48 (52,7%) больным проведена в режиме монотерапии таксанами (Т), 28 (30,8%) – схемы на основе антрациклинов (А), 4 (4,4%) – комбинации антрациклинов и таксанов (АТ/А→Т);

режимы с препаратами платины (Т+платина) в адъюванте проведены 5 (5,5%) женщинам и 6 (6,6%) получили в монорежиме капецитабин (кселода).

Адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном проведена в 80 (61,1%) случаях, ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол) – в 38 (29,0%) и режимы-переключения с тамоксифена на ингибиторы ароматазы – в 13 (9,9%) наблюдениях.

Овариальная супрессия проведена 36 (16,9%) женщинам: 2-сторонняя тубоовариэктомия в плане комплексного лечения выполнена – в 17 (47,2%) случаях, исключение функции яичников с помощью лучевой терапии (облучение яичников) – в 3 (5,6%) и медикаментозным путем (аналоги лютеинизирующего релизинг-гормона гипофиза) – 17 (47,2%) женщинам в пременопаузе.

## **2.5 Характеристика лабораторного этапа исследования**

В лабораторный этап исследования включены парафиновые блоки опухолей исследуемых больных (core-биопсия и остаточные опухоли 0-1-2 степени лекарственного патоморфоза). Изучен опухолевый маркер апоптоза – белок p53.

Лабораторный этап исследования выполнен с использованием современной сертифицированной аппаратуры.

**Методика определения:** для ИГХ - исследования использовали антитела к белку клеточного цикла p53. С парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, монтировали их на высокоадгезивные полилизинные стекла (PolyLysin Slides, Menzel GmbH&Co KG; Германия). Депарафинирование, регидратацию и демаскировку антигенов проводили при помощи специализированной системы EnVision Flex (Dako, Дания) по стандартному протоколу в модуле предобработки к автостейнеру (PT-Module). ИГХ реакции проводили в автоматическом режиме с помощью автостейнера Dako. В качестве системы детекции использовали набор EnVision Flex (Dako, Дания) с DAB-хромогеном. Использовали положительный и отрицательный контроль. Результаты реакции с антителами к p53 оценивали в процентах окрашенных опухолевых клеток в трех полях зрения (увеличение x400).

Критерии оценки: препараты изучали при помощи светового микроскопа Axioskop «Opton» (Carl Zeiss, Германия). Затем получали сканированные изображения при помощи сканера «Aperio ScanScope CS2».

Выполнено определение белка p53 на 36 биопсийных материалах и на 60 резидуальных опухолях (0-1-2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой). Диапазон окрашенных клеток варьировал от 0 до 100% и интенсивность окрашивания: 0-3 баллов.

## **2.6 Статистическая обработка результатов**

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные внесены в базу данных EXCEL. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 RU и SPSS v.20 for Windows. Отдаленные результаты рассчитывали из действительных данных о длительности наблюдения и жизни каждой больной на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Майера. Достоверность различий выживаемости в подгруппах рассчитывали по long-rang test. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. КЛИНИКО - РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Для оценки эффективности проведения неoadъювантной системной терапии в рутинной практике используются различные методы исследования: клинический (осмотр, пальпация), рентгенологический (УЗИ, ММГ, МРТ молочных желез) и морфологический (макро- и микроскопический). Наиболее важным методом оценки ответа опухоли на лечение является микроскопическое исследование удаленного операционного материала с оценкой степени достижения лечебного патоморфоза. Однако, нет достоверных данных, являются ли клиническая, рентгенологическая и макроскопическая регрессии опухоли проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза (pCR) при различных биологических подтипах РМЖ.

#### **3.1. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика карцином на этапе планирования предоперационной системной терапии**

Клинический размер первичной опухоли до лечения варьировал от 2 до 10 см. (медиана – 4 см), объем первичной опухоли составил от 4,5 до 720 см<sup>3</sup> (медиана – 32 см<sup>3</sup>). Размер карциномы до лечения по результатам УЗИ отмечен от 2 до 7 см (медиана - 3 см), объем опухоли составил 1- 119 см<sup>3</sup> (медиана 15,5 см<sup>3</sup>). По данным ММГ размер опухоли до лечения составил 2-11см (медиана- 3см), объем опухоли - от 3 до 945 см<sup>3</sup> (медиана – 27 см<sup>3</sup>).

Для оценки ответа опухоли на лечение использованы стандартные критерии ВОЗ с трехмерным измерением наибольших диаметров. Полный ответ (регресс) – при 100% исчезновении опухоли. Частичный ответ – при уменьшении размера опухоли на 50% и более. Для микроскопической оценки ответа опухоли на лечение использовалась морфологическая классификация лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой.

### **3.2. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика первичных карцином после предоперационной системной терапии**

После предоперационной системной терапии проведена клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения путем определения размеров и объема остаточной опухоли по данным осмотра, ММГ и УЗИ. Так, клинический размер остаточной опухоли после предоперационного системного лечения составил 0-6 см (медиана – 2 см), объем опухоли - от 0 до 151 см<sup>3</sup> (медиана - 6 см<sup>3</sup>). По данным УЗИ размер остаточной опухоли варьировал от 0 до 5 см (медиана - 1 см), объем карциномы - 0-64см<sup>3</sup> (медиана – 1 см<sup>3</sup>). Размер остаточной опухоли по данным ММГ был от 0 до 8 см (медиана - 2 см), а объем резидуальной опухоли составил от 0 до 263 см<sup>3</sup> (медиана – 4 см<sup>3</sup>). Таким образом, ответ опухоли на лечение по данным клинического осмотра составил 0-100% (медиана – 95%); по данным УЗИ ответ на лечение варьировал от 0 до 100% (медиана – 98%). По данным ММГ ответ опухоли на системную терапию составил от 0 до 100% (медиана – 92%).

При клиническом осмотре пациенток после НАХТ резидуальная опухоль в молочной железе определялась в 130 (72,2%) случаях, клинический полный ответ - в 50 (27,8%) наблюдениях. По данным УЗИ, у 71 (70,3%) женщин определялась остаточная опухоль, и, только в 30 (29,7%) случаях зарегистрирован полный ответ опухоли. По данным маммографии резидуальная опухоль определялась в 95 (78,5%) случаях, а ответ расценен как полный в 26 (21,5%) наблюдениях.

После проведенной системной терапии всем пациенткам выполнено радикальное хирургическое лечение. При гистологическом исследовании операционного материала морфологи отметили наличие макроскопической резидуальной опухоли в 155 (73,8%) случаях и в 55 (26,2%) - остаточная опухоль отсутствовала; макроскопический объем резидуальной опухоли составил от 0 до 309 см<sup>3</sup> (медиана – 3 см<sup>3</sup>).

При микроскопическом морфологическом анализе 211 (99,1%) препаратов: неполный ответ опухоли (0, 1, 2 и 3 степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) определялась в 163 (77,3%) случаях, а отсутствие жизнеспособной

опухолевой ткани после предоперационного лечения (полный ответ, 4 степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) было отмечено - в 48 (22,7%). Распределение степеней лекарственного патоморфоза было следующим: 0 степень (отсутствие ответа опухоли на лечение) – в 8 (3,8%) случаях, 1 степень лекарственного патоморфоза – в 61 (28,9%), 2 степень лекарственного патоморфоза – 56 (26,5%), 3 степень – 38 (18%) и 4 степень лекарственного патоморфоза (отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани) - у 48 (22,7%) больных.

Мы оценили различия в реализации противоопухолевого ответа при различных биологических подтипах РМЖ, а также сопоставили данные микроскопического исследования операционного материала с данными клинического, рентгенологического и морфологического анализов, статистическая обработка результатов была проведена с помощью международной статистической программы SPSS 20,0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **3.3. Сравнительный анализ клинико-рентгенологических и морфологических ответов опухоли на лечение при различных биологических подтипах рака молочной железы**

При клинической оценке (осмотр, пальпация) полный ответ опухоли наблюдался у 48 (29,1%) больных, получивших предоперационную системную терапию. При этом, реже всего полный клинический ответ отмечен у пациенток с люминальным А подтипом (в 8,3%), при люминальном В HER2- РМЖ был отмечен у 15,4% больных, при люминальном В HER2+ фенотипе – у 48,1%, при нелюминальном HER2+ РМЖ – у 52% и при ТНР был отмечен в 30,6% случаев ( $p=0,001$ ), (табл. 7).

По данным УЗИ полный ответ на лечение имели 30 (31,6%) больных; ответ опухоли значимо зависел от биологического подтипа опухоли: при люминальном А РМЖ полный ответ по данным УЗИ зафиксирован в 16,7% случаях, при люминальном В HER2- РМЖ – 9,7%, при люминальном В HER2+ подтипе –

56,2%, при нелюминальном HER2+ в 42,1% и при ТНР полный ответ опухоли по данным УЗИ отмечен в 39,1% наблюдений ( $p=0,009$ ).

По данным ММГ-исследования полный рентгенологический ответ опухоли на предоперационную системную терапию был выявлен у 26 (23,2%) женщин и также значимо зависел от биологических характеристик опухоли. Так, у пациенток с люминальным А РМЖ не отмечено ни одного полного рентгенологического ответа на химиотерапию, в то время как при люминальном В HER2- РМЖ доля полных рентгенологических ответов составила 9,5%, при люминальном В HER2+ подтипе – 44,4%, при нелюминальном HER2+ РМЖ - 20% и при ТН РМЖ – 41,7% ( $p=0,003$ ), (табл. 7).

При гистологическом макроскопическом исследовании удаленных тканей молочной железы остаточная опухоль не определялась в 54 наблюдениях (28,4%). Причем, в отличие от клинической и рентгенологической оценки эффективности системной терапии, частота полного макроскопического ответа не зависела от биологического подтипа опухоли. Полный макроскопический ответ был отмечен морфологами приблизительно с одинаковой частотой при люминальном А раке (20%), люминальном В HER2- РМЖ (28,8%), при люминальном В HER2+ раке (33,3%), при нелюминальном HER2+ РМЖ (26,9%) и у пациенток с ТН РМЖ (28,2%),  $p=0,923$  (табл. 7).

Наиболее интересные данные получены при сравнении макроскопического и микроскопического морфологического исследования при различных биологических подтипах РМЖ. Так, у пациенток с люминальным А РМЖ в 20% случаев при макроскопическом анализе не обнаруживался остаточный опухолевый узел, однако, при микроскопическом исследовании этой зоны была все же выявлена резидуальная опухолевая ткань. У пациенток с люминальным В HER2- раком макроскопические данные соответствовал полному ответу (отсутствие опухолевого узла) в 28,8% случаев, однако, при микроскопическом исследовании истинный pCR имели всего 10% больных (табл. 7).

У больных с люминальным В HER2+ РМЖ отсутствие опухоли при макроскопическом анализе практически всегда соответствовала полному

микроскопическому регрессу карциномы (33,3 и 40% случаев), в то время как при нелюминальном HER2+ раке отмечено несоответствие между макроскопическим полным ответом (отмечен всего у 26,9% больных) и микроскопическим исследованием (pCR - в 42,3% случаев). Аналогичная ситуация была выявлена нами у больных с ТН РМЖ: при макроскопическом анализе опухолевый узел не определялся всего у 28,2% пациенток, однако, при микроскопическом исследовании доля полных ответов была существенно выше (43,6% случаев), (табл. 7). То есть отмечено несоответствие между клинико-рентгенологическим и микроскопическим ответами опухоли на лечение. По-видимому, существуют различия в реализации противоопухолевого ответа при люминальных и нелюминальных карциномах: при нелюминальном HER2+ и ТН РМЖ разрушение опухоли на фоне неoadьювантного лечения происходит с выраженной реакцией окружающих тканей и формированием грубых фиброзных изменений, которые трактуются при клиническом, рентгенологическом и макроскопическом исследовании как «резидуальная опухоль», но при этом таковой не является. При микроскопическом исследовании таких «резидуальных карцином» остаточной жизнеспособной опухолевой ткани не выявляется (клинический пример).

**Таблица 7. Частота полных клинико-рентгенологических и морфологических ответов опухоли при различных биологических подтипах**

Методы оценки ответа опухоли на НАХТ	Кол-во больных, n(%)	Люм. А, %	Люм. В HER2-, %	Люм. В HER2+, %	Нелюм. В HER2+, %	ТНР, %	Достоверность, р
Клинический осмотр	48 (29,1%)	8,3	15,4	48,1	52,0	30,6	<b>0,001</b>
УЗИ	30 (31,6%)	16,7	9,7	56,2	42,1	39,1	<b>0,009</b>
ММГ	26 (23,2%)	0	9,5	44,4	20,0	41,7	<b>0,003</b>
Макроскопические данные	54 (28,4%)	20,0	28,8	33,3	26,9	28,2	0,923

Микроскопические данные (pCR)	48 (25,3%)	0	10,0	40,0	42,3	43,6	<b>0,0001</b>
-------------------------------	---------------	---	------	------	------	------	---------------

### 3.4. Оценка морфологического лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах рака молочной железы

Отсутствие ответа опухоли на лечение (0 степень) встречалась крайне редко при первично-операбельном РМЖ (<4% случаев) при всех биологических подтипах, в то время как слабый ответ опухоли на химиотерапию (1 и 2 степень лекарственного патоморфоза) чаще всего имели больные с люминальным А (53,3% и 26,7%) и люминальным В HER2- подтипом (41,2% и 28,8%, соответственно), (табл. 8).

У пациенток с HER2+ опухолями частота слабого ответа опухоли на лечение (1 и 2 степень лекарственного патоморфоза) была существенно ниже: при люминальных HER2+ карциномах - 10 и 30%, при нелюминальным HER2+ РМЖ – 7,7 и 19,2%, соответственно. Аналогичная доля слабых ответов (1 и 2 степень патоморфоза) отмечена при ТН РМЖ и составила по 17,9% (табл. 8).

**Таблица 8. Степени лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах опухоли**

Степени лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой	Количество больных, n(%)	Люм. А, %	Люм. В HER2-, %	Люм. В HER2+, %	Нелюм. В HER2+, %	ТНР, %
<b>0</b>	4 (2,1%)	0	2,5	3,3	3,8	0
<b>1</b>	53 (27,9%)	53,3	41,2	10,0	7,7	17,9
<b>2</b>	48(25,3%)	26,7	28,8	30,0	19,2	17,9
<b>3</b>	37(19,5%)	20,0	17,5	16,7	26,9	20,5
<b>4</b>	48(25,3%)	0	10,0	40,0	42,3	43,6
<b>Всего</b>	190(100%)	15(100%)	80(100%)	30(100%)	26(100%)	39(100%)

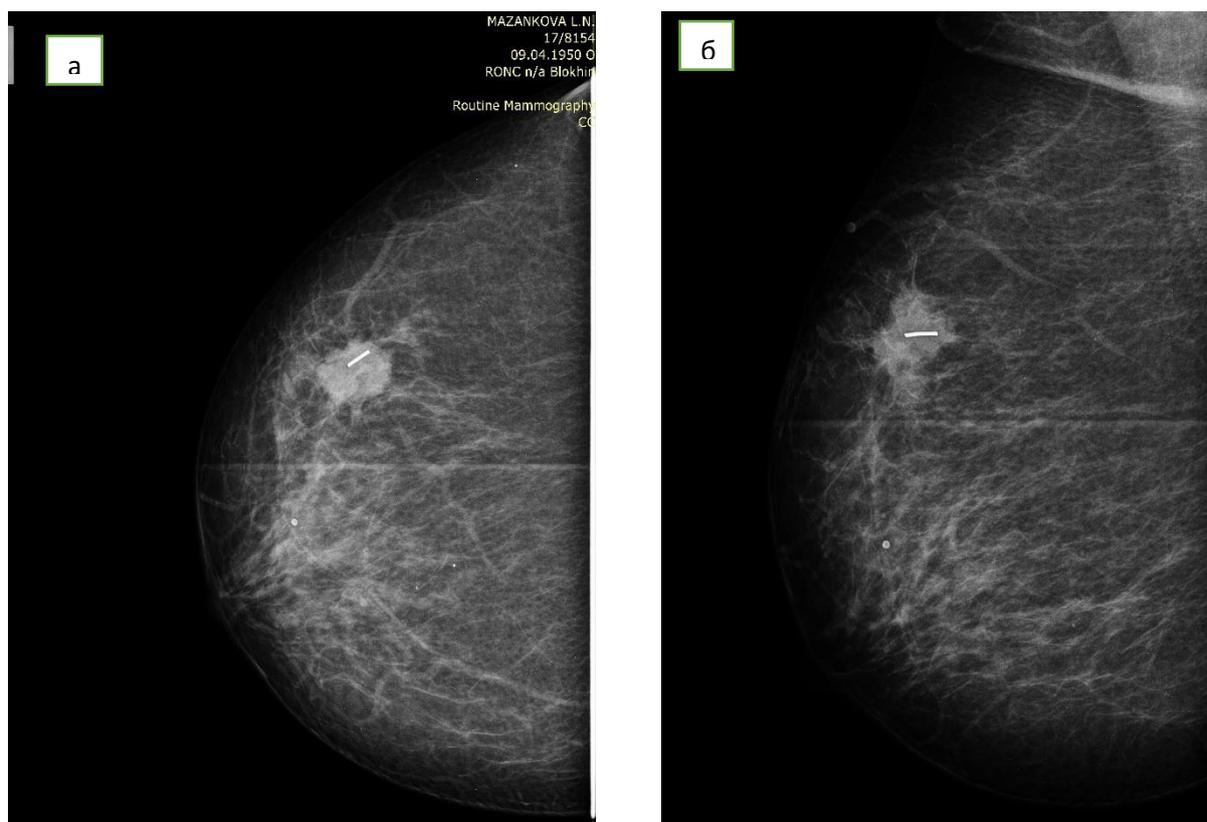
Выраженный ответ на лечение (3 и 4 степень лекарственного патоморфоза) лучше демонстрируют больные с ТНР (20,5% - 3 степени лекарственного

патоморфоза и 43,6% - pCR) и с HER2+ подтипами (при нелюминальном HER2+РМЖ достигнуты 3 и 4 степени лекарственного патоморфоза в 26,9 и 42,3% соответственно, а при люминальном В HER2+ в 16,7 и 40%). А при люминальных HER2- подтипах значительно реже достигались выраженные ответы опухоли на лечение: при люминальном В HER2- 3 и 4 степени лекарственного патоморфоза отмечены в 17,5 и 10% случаев соответственно, а при люминальном А отмечено достижение только 3 степени лечебного патоморфоза в 20% случаев,  $p=0,0001$  (табл. 8).

### **3.5. Клинический пример сравнения клинико-рентгенологического и морфологического ответов первичной опухоли при проведении неoadьювантной системной терапии**

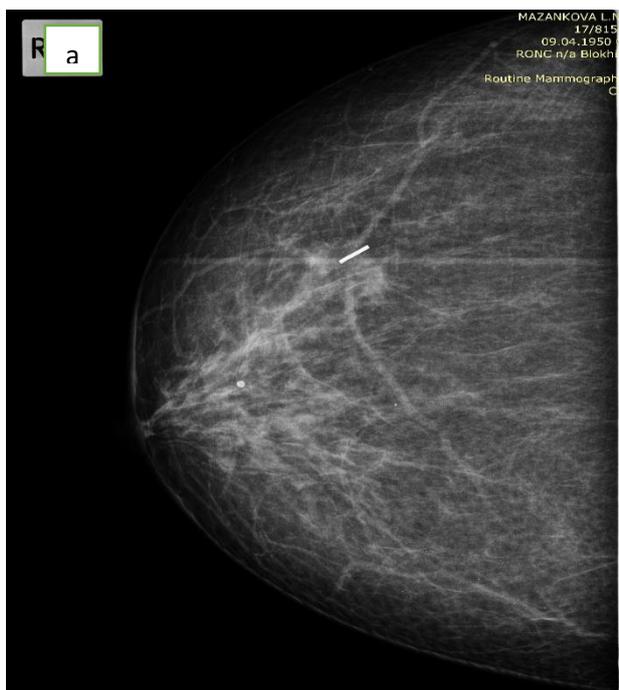
Пациентка М. 67 лет, диагноз: рак правой молочной железы T2N1M0 II В стадия. При первичном обследовании в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определялась плотная бугристая опухоль около 3,0 см, в аксиллярной области- солитарный увеличенный лимфоузел до 2,0 см. По данным ММГ, УЗИ: в верхне-наружном квадранте правой молочной железы визуализируется узловое образование неправильной формы, с нечеткими контурами 3,1x1,8x1,3 см. (рис.5). Выполнена core-биопсия опухоли. Гистология: инфильтративный рак неспецифического типа, G3. ИГХ: ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 – 0, Ki67- 75% (тройной негативный подтип опухоли). Выполнена тонкоигольная биопсия увеличенного аксиллярного лимфоузла, при цитологическом исследовании верифицирован метастаз РМЖ. Генетическое исследование: мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 не выявлено. Проведен онкоконсилиум: учитывая неблагоприятные характеристики опухоли, рекомендовано на первом этапе лечения проведение НАХТ. Непосредственно перед началом лекарственного этапа лечения под контролем УЗИ первичная опухоль молочной железы и МТС аксиллярный лимфоузел были маркированы рентгеноконтрастными (титановыми) метками. Выполнен рентгенологический контроль разметки опухоли (рис. 5).

## Рисунок 5а-б: ММГ контроль локализации маркера в опухоли



Пациентке проведена предоперационная НАХТ по схеме: 4АС каждые 3 недели + 12 еженедельных введений паклитаксела. Больная перенесла химиотерапию относительно удовлетворительно с частичным клинико-рентгенологическим ответом. При клиническом осмотре при пальпации определяется «остаточная опухоль» в правой молочной железе до 1,0 см. УЗИ молочных желез: в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется опухолевидное образование 2,2x1,1x1 см неправильной формы, с нечеткими тяжистыми контурами. В аксиллярной области ранее определяемый МТС узел не визуализируется. При ММГ-исследовании: в верхне-наружном квадранте сохраняется остаточная опухоль до 1,2 см, с фиброзной перестройкой в области «метки» (рис.6).

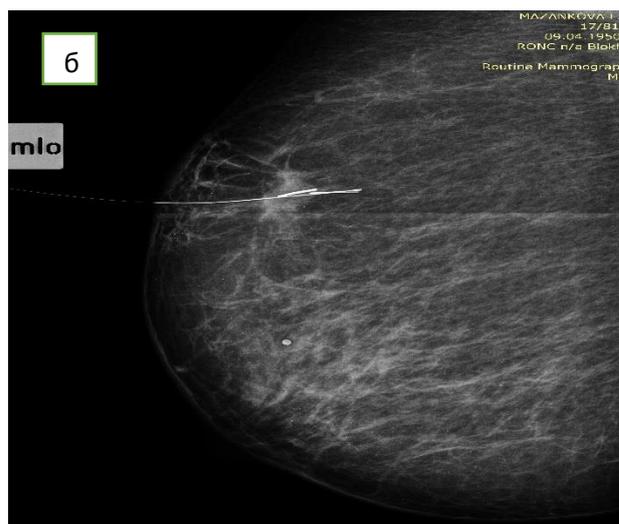
**Рисунок 6 а,б: контрольные ММГ снимки: наличие резидуальной опухоли после лечения**



Учитывая достигнутый ответ опухоли на лечение, наличие маркированной зоны резидуальной опухоли, рекомендовано проведение хирургического этапа лечения – органосохраняющей операции.

Непосредственно перед операцией к зоне резидуальной опухоли под контролем УЗИ подведен металлический проводник (гарпун), для точного ориентира хирурга во время операции (рис. 7).

**Рисунок 7а: маркировка остаточной опухоли якорной иглой под контролем УЗИ. 7б: рентгенологический контроль**



Выполнена операция в объеме РР правой молочной железы со срочным гистологическим исследованием краев резекции и клипированием ложа

удаленной опухоли 2-титановыми клипсами для подведения «буста» (прицельного дополнительного облучения зоны удаленной опухоли). Проведен рентгенологический контроль удаленного сектора на наличие в нем маркированной зоны первичной опухоли и подведенному к данной зоне гарпуну –якорной иглы (рис. 8).

**Рисунок 8. Рентгенологический контроль удаленного сектора молочной железы (видна остаточная опухоль с маркированной меткой и подведенным к ним гарпуном)**



При макроскопическом исследовании, в области, маркированной гарпуном, определяется остаточная опухоль звездчатой формы, без четких границ, 1,5х1х1,9 см, с титановой меткой. Однако, при микроскопическом исследовании: в ткани определяются лишь очаги фиброза со скоплениями ксантомных клеток, гемосидерофагов, с перифокальной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией – признаки лечебного патоморфоза 4 степени (по Лавниковой). В краях резекции-опухолевого роста не выявлено. В 12 регионарных лимфатических узлах – картина жирового перерождения, без МТС поражения, в 1-м маркированном аксиллярном лимфоузле – признаки полного лекарственного патоморфоза 4-й степени. В послеоперационном периоде больной проведена дистанционная лучевая терапия на область оставшейся ткани правой молочной железы и «буст» на ложе удаленной опухоли (ложе клипировано во время операции).

Так, проведенное исследование свидетельствует о том, что достижение полного клинического, рентгенологического и микроскопического ответов опухоли на лечение зависит от биологических подтипов РМЖ ( $p < 0,05$ ). Однако, нет достоверных данных зависимости макроскопического ответа опухоли на лечение при различных биологических подтипах ( $p = 0,923$ ).

Результаты исследования демонстрируют, что явление полного клинического, рентгенологического и макроскопического ответов опухоли на лечение не является достоверным проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза. Для пациенток с люминальным HER2- раком доля полного морфологического регресса существенно меньше, чем предполагается при клинической и рентгенологической оценке данных, и в противоположность этим данным: при нелюминальных раках (ТН РМЖ и HER2+ РМЖ) клинико-рентгенологические методы исследования недооценивают реальную частоту полных морфологических ответов в связи с выраженной реакцией окружающих тканей и формированием грубых фиброзных изменений, которые и трактуются при клинико-рентгенологическом и макроскопическом исследовании как «резидуальная опухоль», но при этом, как показывает микроскопическое исследование- таковыми не являются.

## ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ – ПРЕДИКТОРЫ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАТОМОРФОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО- ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕОАДЬЮВАНТНУЮ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ

Для российской популяции женщин частота достижения полного регресса опухоли после предоперационной системной терапии первично-операбельного РМЖ недостаточно изучена; при этом поиск маркеров-предикторов потенциально высокого ответа опухоли играет важную роль в индивидуализации лечения, что и послужило основанием для проведения данного анализа в нашей работе.

В нашем исследовании проанализирована связь клинико-рентгенологических, морфологических факторов и роль предоперационной системной терапии со степенью достижения лекарственного патоморфоза. Определены характеристики опухоли, при которых проведение неоадьювантной системной терапии позволяет добиться полного ответа опухоли (pCR).

### 4.1. Роль клинических факторов в прогнозе ответа опухоли на лечение

При анализе клинических факторов не получено статистически достоверной зависимости вероятности достижения полного лекарственного патоморфоза (pCR) от следующих характеристик: стороны поражения ( $p=0,876$ ), локализации опухолевого очага в молочной железе ( $p=0,135$ ), мультицентричности расположения первичных опухолевых очагов ( $p=0,564$ ), размера карциномы (T) ( $p=0,289$ ), статуса регионарных лимфатических узлов (N) ( $p=0,332$ ), стадии заболевания ( $p=0,223$ ) и TNM-статуса ( $p=0,467$ ). Также не выявлено взаимосвязи между достижением pCR и возрастом больных ( $p=0,667$ ) и функцией яичников ( $p=0,192$ ), (табл. 9).

**Таблица 9. Связь клинических факторов на достижение лекарственного патоморфоза**

Фактор	Число больных, n (%)	Степень лекарственного патоморфоза				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Возраст больных, лет</b>						
Менее 45	84(39,8%)	2,4%	22,6%	28,6%	20,2%	26,2%

45-59	93(44,1%)	5,4%	33,3%	26,9%	14,0%	20,4%
60 и более	34(16,1%)	2,9%	32,4%	20,6%	23,5%	20,6%
Достоверность, р	0,667					
<b>Функции яичников</b>						
Менопауза	77(36,5%)	1,3%	33,8%	20,8%	22,1%	22,1
Пременопауза	134 (63,5%)	19,5%	49,5%	46,8%	38,0%	46,2%
Достоверность, р	0,192					
<b>Сторона поражения</b>						
Левая	124 (58,8%)	3,2%	30,6%	26,6%	16,1%	23,4%
Правая	87(41,2%)	4,6%	26,4%	26,4%	20,7%	21,8%
Достоверность, р	0,876					
<b>TNM-статус</b>						
T1N1M0	7 (3,3%)	0	57,1%	28,6%	14,3%	0
T2N0M0	39(18,5%)	7,7%	35,9%	20,5%	15,4%	20,5%
T2N1M0	94(44,5%)	3,2%	24,5%	22,3%	20,2%	29,8%
T3N0M0	15 (7,1%)	6,7%	33,3%	26,7%	13,3%	20,0%
T3N1M0	56(26,5%)	1,8%	26,8%	37,5%	17,9%	16,1%
Достоверность, р	0,476					
<b>Стадия РМЖ</b>						
IIA	46(21,8%)	6,5%	39,1%	21,7%	15,2%	17,4%
IIB	109 (51,7%)	3,7%	25,7%	22,9%	19,3%	28,4%
IIIA	56(26,5%)	1,8%	26,8%	37,5%	17,9%	16,1%
Достоверность, р	0,223					
<b>Размер опухоли (Т)</b>						
До 2 см	7 (3,3%)	0	57,1%	28,6%	14,3%	0
2-5 см	133 (63,0%)	4,5%	27,8%	21,8%	18,8%	27,1%
Более 5 см	71(33,6%)	2,8%	28,2%	35,2%	16,9%	16,9%
Достоверность, р	0,289					
<b>Статус лимфоузлов (N)</b>						
N0	54(25,6%)	7,4%	35,2%	22,2%	14,8%	20,4%
N1	157 (74,4%)	2,5%	26,8%	28,0%	19,1%	23,6%
Достоверность, р	0,332					
<b>Мультицентричность</b>						
Нет	192 (92,3%)	3,6%	29,2%	28,1%	15,6%	23,4%
Есть	16 (7,7%)	0	18,8%	12,5%	50,0%	18,8%
Достоверность, р	0,564					

## 4.2. Роль морфологических характеристик первичной опухоли в достижении полного лекарственного патоморфоза

При разборе морфологических характеристик карцином не выявлено взаимосвязи частоты достижения полного лекарственного патоморфоза с гистологическими типами опухолей ( $p=0,631$ ), наличием внутрипротокового компонента карциномы ( $p=0,356$ ), лимфоваскулярной инвазии ( $p=0,700$ ), раковой эмболии ( $p=0,307$ ) и с наличием туморальной/стромальной лимфоидной инфильтрации ( $p=0,704$ ). Выявлено, что при наличии в опухоли лимфоидной инфильтрации после проведения неoadъювантной системной терапии в 50% случаев достигается pCR, а отсутствие достоверности данного фактора, мы связываем с небольшой выборкой (всего 4 случая). Не выявлено достоверной значимости достижения pCR с интенсивностью окраски ( $p=0,703$ ) и экспрессией белка p53 ( $p=0,547$ ), (табл.10).

В противоположность этим фактам выявлено, что факторами-предикторами полного ответа опухоли на предоперационную лекарственную терапию стали: гормононегативный статус опухоли, наличие гиперэкспрессии (или амплификации) HER2, высокий уровень Ki67 ( $\geq 20\%$ ) и G3 степень дифференцировки опухоли ( $p < 0,05$ ).

Так, при отсутствии экспрессии ER- в первичной опухоли частота достижения pCR в 2,5 раза выше, чем при ER+ статусе (41,7 vs 14,9%,  $p=0,0001$ ). Аналогичные данные отмечены и для PR: 36,5 vs 15,7% ( $p=0,006$ ), (табл. 10).

Достижение pCR значимо коррелировало со степенью дифференцировки опухоли: максимальная частота достижения полного регресса была характерна для больных с G3 карциномами – 46,3%, в то время как при опухолях G2 частота pCR составила 21,6%, а у больных с G1 опухолями не было зарегистрировано ни одного случая достижения полного ответа ( $p=0,0001$ ). Индекс пролиферативной активности Ki67 был еще одним предиктором вероятности полного регресса опухоли: при Ki67  $\geq 20\%$  pCR достигнут в 36,8% случаев, а при Ki67 менее 20%

- в 14,8% случаев ( $p=0,032$ ). HER2+ статус опухоли значимо ассоциировался с высокой частотой достижения полного регресса опухоли (41,1%), в то время как при HER2- опухолях достижение pCR составило всего 18,7%,  $p=0,001$  (табл. 10).

**Таблица 10. Взаимосвязь морфологических факторов со степенью лекарственного патоморфоза**

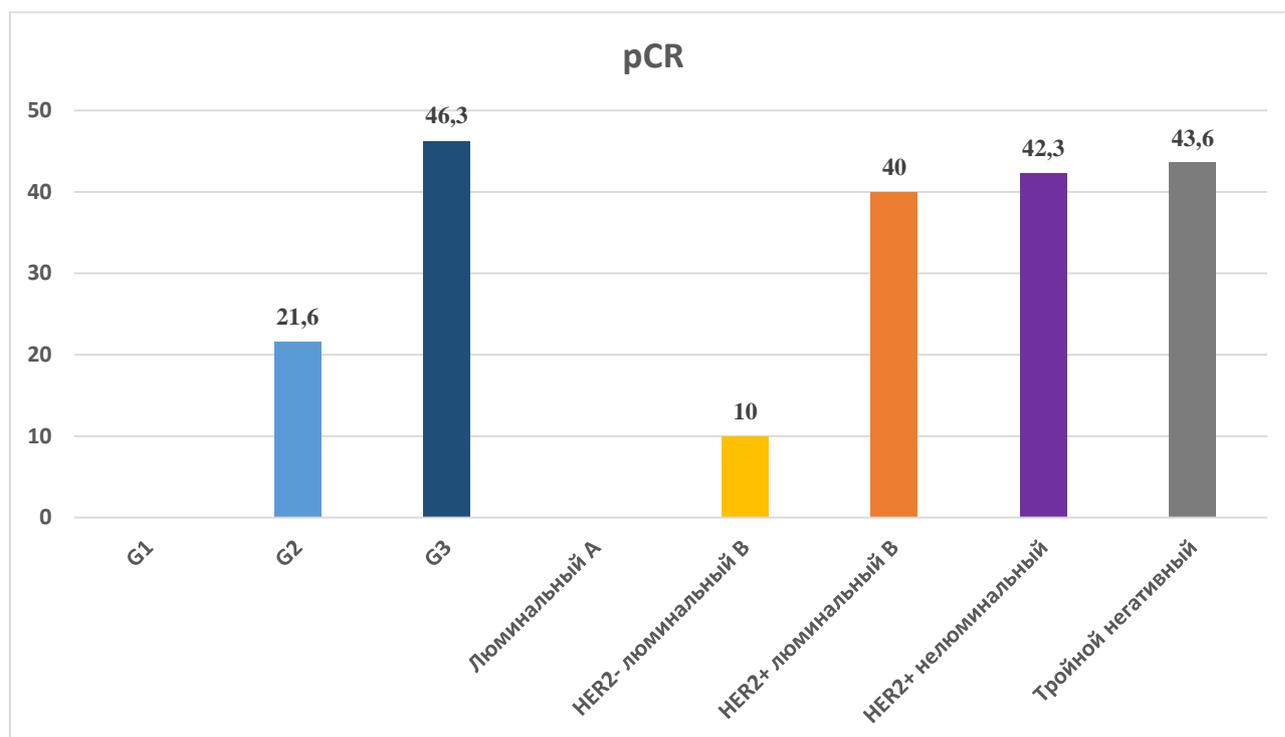
Фактор	Число больных, n (%)	Степень лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Гистологический тип</b>						
Протоковый	185 (92,5%)	2,7%	28,1%	24,9%	20,5%	23,8%
Дольковый	9 (4,5%)	0	22,2%	44,4%	0	33,3%
Смешанный	1 (0,5%)	0	100%	0	0	0
Другие (редкие)	5 (2,5%)	0	20%	60%	0	20%
Достоверность, p	0,631					
<b>Степень анаплазии (G)</b>						
G1	13 (7,9%)	0	84,6%	15,4%	0	0
G2	111 (67,3%)	2,7%	24,3%	27,0%	24,3%	21,6%
G3	41(24,8%)	4,9%	12,2%	26,8%	9,8%	46,3%
Достоверность, p	0,0001					
<b>Внутрипротоковый компонент</b>						
Нет	201 (97,6%)	3,5%	27,9%	26,4%	18,4%	23,9%
Есть	5 (2,4%)	0	60,0%	40,0%	0	0
Достоверность, p	0,356					
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>						
Нет	194 (94,2%)	3,1%	28,9%	26,8%	18,6%	22,7%
Есть	12(5,8%)	8,3%	25,0%	25,0%	8,3%	33,3%
Достоверность, p	0,700					
<b>Раковая эмболия</b>						
Нет	196 (95,1%)	3,1%	29,1%	26,5%	18,9%	22,4%
Есть	10(4,9%)	10,0%	20,0%	30,0%	0	40,0%
Достоверность, p	0,307					
<b>Лимфоидная инфильтрация (TILS)</b>						
Нет	203 (98,1%)	3,4%	28,6%	26,6%	18,7%	22,7%
Есть	4 (1,9%)	0	25,0%	25,0%	0	50,0%
Достоверность, p	0,704					
<b>Статус ER</b>						
ER-	72(37,3%)	1,4%	15,3%	20,8%	20,8%	41,7%

ER+	121 (62,7%)	2,5%	35,5%	28,9%	18,2%	14,9%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,0001</b>					
<b>Статус PR</b>						
PR-	85(44,0%)	1,2%	18,8%	22,4%	21,2%	36,5%
PR+	108 (56,0%)	2,8%	35,2%	28,7%	17,6%	15,7%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,006</b>					
<b>HER2-статус</b>						
HER2-негативный	134 (70,5%)	1,5%	35,8%	25,4%	18,7%	18,7%
HER2-позитивный	56(29,5%)	3,6%	8,9%	25,0%	21,4%	41,1%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,001</b>					
<b>Ki-67</b>						
Ki67<20%	27(18,8%)	0	37,0%	22,2%	25,9%	14,8%
Ki67≥20%	117 (81,2%)	0,9%	22,2%	21,4%	18,8%	36,8%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,032</b>					
<b>Биологический подтип</b>						
Люминальный А	15 (7,9%)	0	53,3%	26,7%	20,0%	0
Люминальный В HER2-	80 (42,1%)	2,5%	41,2%	28,8%	17,5%	10,0%
Люминальный В HER2+	30 (15,8%)	3,3%	10,0%	30,0%	16,7%	40,0%
Нелюминальный HER2+	26 (13,7%)	3,8%	7,7%	19,2%	26,9%	42,3%
Тройной негативный	39(20,5%)	0	17,9%	17,9%	20,5%	43,6%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,0001</b>					
<b>Интенсивность окраски p53</b>						
0	5 (14,3%)	0	0	20,0%	20,0%	60,0%
1	8 (22,9%)	0	0	0	25,0%	75,0%
2	15(42,9%)	0	20,0%	13,3%	26,7%	40,0%
3	7 (20,0%)	0	11,4%	11,4%	25,7%	51,4%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,703</b>					
<b>Экспрессия белка p53</b>						
p53<16%	17(48,6%)	0	5,9%	5,9%	29,4%	58,8%
p53≥16%	18(51,4%)	0	16,7%	16,7%	22,2%	44,4%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,547</b>					

Наиболее значимые различия нами отмечены при анализе биологических подтипов РМЖ. В подгруппе с люминальными А карциномами не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR на проводимую неoadьювантную лекарственную терапию. Низкая частота полных регрессий (10,0%) отмечена и для HER2- люминальных В подтипов заболевания. Наибольшая частота достижения pCR зарегистрирована в группе пациенток с

ТНР (43,6%) и у больных с HER2+ подтипами РМЖ: нелюминальными HER2+ карциномами (42,3%) и люминальным В HER2+подтипом (40,0%),  $p=0,0001$  (табл.10, рис.9).

**Рисунок 9. Частота достижения pCR (%) в зависимости от степени дифференцировки опухоли и при различных биологических подтипах РМЖ в российской популяции женщин**



#### **4.3. Роль варианта неoadъювантной лекарственной терапии в достижении pCR**

Исследование показывает, что при проведении неoadъювантной эндокринотерапии при люминальных подтипах РМЖ не выявлено ни одного случая pCR, но в 1 (11,1%) случае достигнута 3 степень лечебного патоморфоза, в остальных случаях – 1 и 2.

Весомую роль в достижении pCR имел режим НАХТ: максимальный результат (60,0% полный регрессий) был достигнут при применении схемы НАХТ с препаратами платины: А→Т + препараты платины. Аналогичные высокие результаты получены и для режима таксаны + препараты платины

(52,2%) и А+ препараты платины (50%). Высокие результаты полного ответа достигнуты и при химиотерапии по схеме комбинации антрациклинов и таксанов (А→Т, АТ) (40,3%), (p=0,0001, табл.3). Анализируя режим химиотерапии антрациклинов с таксанами определено, что практически в 2 раза частота pCR выше при режимах переключения антрациклинов на таксаны (А→Т), по сравнению с одновременным введением (АТ), (42,6 vs 25,0%), (p=0,302).

Максимальный уровень pCR отмечен при проведении НАХТ с трастузумабом при HER2+ РМЖ: доля полных ответов составила 52,3% случаев (p=0,004). А, при проведении НАХТ с двойной таргетной блокадой (трастузумаб+пертузумаб) при HER2+ РМЖ: доля pCR составила 83,3%, данные являются статистически не значимыми (p=0,234) в связи с небольшим числом наблюдений – всего 6 случаев. Анализируя количество введений трастузумаба при HER2+ РМЖ на неoadъювантном этапе не было выявлено статистически значимых различий между 4 и 6 курсами (52,9 vs 55,6%, p=0,876), (табл. 11).

Стоит отметить и тот факт, что достижение pCR напрямую связано с количеством проведенных циклов НАХТ: при проведении 5 и более циклов доля полных регрессий была значимо выше, чем при проведении ≤4 циклов (34,1 против 5,4%, p=0,0001).

**Таблица 11. Роль режима НАХТ в достижении pCR**

Фактор	Число больных, n (%)	Степень лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Схемы НАХТ</b>						
Антрациклины (А)	101 (49,8%)	6,9%	43,6%	34,7%	11,9%	3,0%
Таксаны (Т)	5 (2,5%)	20,0%	0	20,0%	40,0%	20,0%
А→Т/ АТ	62(30,5%)	0	16,1%	17,7%	25,8%	40,3%
А→Т+препараты платины	10 (4,9%)	0	0	10,0%	30,0%	60,0%
Т+препараты платины	23(11,3%)	0	13,0%	17,4%	17,4%	52,2%
А+препараты платины	2 (1,0%)	0	0	50,0%	0	50,0%
<b>Достоверность, p</b>		<b>0,0001</b>				

<b>Режимы НАХТ: антрациклины с таксанами</b>						
А→Т (схема переключения)	54 (87,1%)	0	14,8%	14,8%	27,8%	42,6%
АТ (одновременное введение)	8 (12,9%)	0	25,0%	37,5%	12,5%	25,0%
Достоверность, р	0,302					
<b>Режимы НАХТ при HER2-позитивных РМЖ</b>						
С Трастузумабом	44(78,6%)	2,3%	4,5%	18,2%	22,7%	52,3%
Без Трастузумаба	12(21,4%)	8,3%	25,0%	50,0%	16,7%	0
Достоверность, р	<b>0,004</b>					
<b>Режимы НАХТ при HER2+ РМЖ (с двойной таргетной блокадой)</b>						
С Пертузумабом	6 (10,7%)	0	0	0	16,7%	83,3%
Без Пертузумаба	50(89,3%)	4,0%	10,0%	28,0%	22,0%	36,0%
Достоверность, р	0,234					
<b>Число циклов введения Трастузумаба</b>						
4	34(77,3%)	0	5,9%	17,6%	23,5%	52,9%
6	9 (22,7%)	0	0	22,2%	22,2%	55,6%
Достоверность, р	0,876					
<b>Число курсов НАХТ</b>						
1-4	74(36,5%)	8,1%	39,2%	31,1%	16,2%	5,4%
5 и более	129 (63,5%)	1,6%	21,7%	23,3%	19,4%	34,1%
Достоверность, р	<b>0,0001</b>					

Таким образом, факторами-предикторами достижения полного морфологического ответа опухоли на НАХТ являются: гормононегативный статус опухоли, высокий пролиферативный потенциал (G3 и Ki67>20%), HER2+ статус. Оптимальными претендентками для назначения НАХТ при первично-операбельном РМЖ являются больные с ТН РМЖ и с HER2+ карциномами (как люминальными, так и нелюминальными). Необходимым условием для HER2+ РМЖ является сочетание неoadьювантной химиотерапии с анти- HER2 блокадой (трастузумаб / трастузумаб+пертузумаб), что позволяет достичь полного ответа опухоли на лечение до 52,3 и 83,3% случаев. Предоперационная химиотерапия ТНР также ассоциируется с высокой частотой достижения pCR при использовании платиносодержащих режимов (50-60%). Но, наше исследование также показывает, что НАХТ люминального HER2- РМЖ ассоциируется с крайне низкой частотой достижения pCR (при люминальном А раке- 0%, при люминальном В- 10,0%), что делает ее нецелесообразной в данной когорте больных. Результаты нашего исследование по изучению предиктивной роли

биологических факторов в достижении pCR в популяции российских женщин подтверждают результаты метанализа CTNeoBC (FDA, 2014).

#### **4.4. Эволюция неоадьювантной лекарственной терапии при первично-операбельном раке молочной железы за последние 10 лет**

В течение последнего десятилетия выявлены значимые изменения в неоадьювантных подходах в лечении РМЖ T1-3N0-1M0-стадий. Изменения коснулись стратегии лекарственного лечения, выбора режима химиотерапии и количества проведенных циклов. Так, в период с 2004 по 2007гг. преобладающими режимами НАХТ были схемы с антрациклинами (85,3%), использование которых резко уменьшилось до 25,9% в период 2014-2017гг ( $p=0,0001$ ). В то же время отмечается рост частоты назначения схем-комбинаций антрациклинов и таксанов (с 11,5 до 45,5% соответственно), ( $p=0,0001$ ). Изменения отмечены и в последовательности назначения комбинаций антрациклинов и таксанов в предоперационном периоде: вариантом выбора с 2004 по 2007гг. были режимы одновременного введения препаратов А+Т (75,0%), с значительным снижением их назначений в клинической практике до 5,9% в период с 2014 по 2017гг. Напротив, отмечается резкий рост применения схем переключения антрациклинов на таксаны (А→Т) в последнюю декаду (25 против 94,1-100%), ( $p=0,0001$ ), (табл. 12).

С 2011 года актуальными становятся режимы с препаратами платины, особенно при ТН РМЖ (антрациклины → таксаны + препараты платины, таксаны + препараты платины, антрациклины + препараты платины), доля которых достигла 18,2% в период с 2011 по 2013гг. и 25,8% в период с 2014 по 2017гг., в то время как с 2004 по 2007гг. данные режимы были использованы лишь в 2,9% случаев, ( $p=0,0001$ ), (табл. 12).

С 2008 года НАХТ HER2+ РМЖ стала сочетаться с таргетной терапией (трастузумаб): с 2008-2010гг лечение с трастузумабом стало компонентом терапии HER2+ РМЖ у 50,0% женщин, а в период 2014-2017гг. – уже у 89,1% больных ( $p=0,0001$ ). С 2015 года к предоперационной химиотерапии HER2+ РМЖ

стала добавляться двойная таргетная блокада (трастузумаб+пертузумаб): в период с 2014-2017гг. НАХТ с пертузумабом проведена 15,2% пациенткам HER2+ РМЖ, ( $p=0,001$ ), (табл. 12).

За последнюю декаду изменения коснулись и количества проведенных курсов предоперационной химиотерапии: в период с 2004 по 2007гг. Половина больных (50,0%) получили до 4 циклов и менее, а с 2014-2017гг. – только 19,6% пациенток получили менее 4 курсов. В противоположность этому у большинства больных (80,4%), получивших лечение с 2014-2017гг. предоперационное лечение включало 5 и более курсов химиотерапии (табл. 12).

Эндокринотерапия с целью неоадьювантного лечения люминальных подтипов РМЖ применяется с 2011 года.

**Таблица 12. Изменения неоадьювантного подхода при первично-операбельном РМЖ**

Фактор	Всего больных, n(%)	Период лечения, гг.			
		2004-07 34(16,0%)	2008-10 25(11,7%)	2011-13 34(16,0%)	2014-17 120(56,3%)
<b>Вид неоадьювантной системной терапии</b>					
Химиотерапия	204 (95,8%)	100%	100%	97,1%	93,3%
Эндокринотерапия	9 (4,2%)	0	0	2,9%	6,7%
<i>Достоверность, p</i>		<i>&gt;0,05</i>			
<b>Режимы НАХТ</b>					
Антрациклины (А)	101 (49,5%)	85,3%	84,0%	66,7%	25,9%
Таксаны (Т)	5 (2,5%)	0	4,0%	3,0%	2,7%
А→Т/АТ	62 (30,4%)	11,8%	12,0%	12,1%	45,5%
А→Т+препараты платины	10 (4,9%)	0	0	9,1%	6,2%
Т+препараты платины	24 (11,8%)	2,9%	0	3,0%	19,6%
А+препараты платины	2 (1,0%)	0	0	6,1%	0
<i>Достоверность, p</i>		<i>0,0001</i>			
<b>Режимы НАХТ: антрациклины с таксанами</b>					
А→Т (схема переключения)	54 (87,1%)	25,0%	33,3%	100,0%	94,1%
АТ (одновременное введение)	8 (12,9%)	75,0%	66,7%	0	5,9%
<i>Достоверность, p</i>		<i>0,0001</i>			
<b>Режимы НАХТ при HER2-позитивных РМЖ</b>					
С Трастузумабом	45 (78,9%)	0	50,0%	75,0%	89,1%
Без Трастузумаба	12 (21,1%)	100,0%	50,0%	25,0%	10,9%
<i>Достоверность, p</i>		<i>0,0001</i>			

<b>Режимы НАХТ при HER2-позитивных РМЖ (с двойной таргетной блокадой)</b>					
С Пертузумабом	7 (12,3%)	0	0	0	15,2%
Без Пертузумаба	50 (87,7%)	100,0%	100,0%	100,0%	84,8%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,001</b>				
<b>Число курсов НАХТ</b>					
1-4	74 (36,3%)	50,0%	60,0%	60,6%	19,6%
5 и более	130 (63,7%)	50,0%	40,0%	39,4%	80,4%
<b>Достоверность, p</b>	<b>&gt;0,05</b>				

При анализе морфологических результатов в разные периоды лечения, было отмечено прогрессивное увеличение доли pCR, что свидетельствует об эволюции НАХТ РМЖ. Если в период с 2004 по 2007 года не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR, то в период с 2014 по 2017 года частота pCR составила уже 33,1%, (p=0,0001), (табл. 13).

**Таблица 13. Непосредственные результаты предоперационной системной терапии за последние 10 лет**

<b>Фактор</b>	<b>Число больных, n (%)</b>	<b>Степень лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой</b>				
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4 (pCR)</b>
<b>Периоды лечения, годы</b>						
2004-2007	34(16,1%)	5,9%	41,2%	44,1%	8,8%	0
2008-2010	25(11,8%)	12%	32,0%	28%	20,0%	8,0%
2011-2013	34(16,1%)	2,9%	44,1%	20,6%	11,8%	20,6%
2014-2017	118 (55,9%)	1,7%	20,3%	22,9%	22,0%	33,1%
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,0001</b>					

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить эволюцию в неoadьювантной системной терапии первично-операбельного РМЖ. Если в период с 2004 по 2007гг. отмечалось несовершенство в выборе предоперационного лечения (применение только антрациклиновых режимов химиотерапии, не учитывая биологические и клинические характеристики опухоли и недостаточное число курсов терапии), то период 2014-2017гг. можно назвать «расцветом неoadьювантного лечения», так как наблюдается разнообразие режимов лечения в зависимости от биологических характеристик опухоли, активно применяется таргетная терапия (трастузумаб) и двойная таргетная блокада (трастузумаб+пертузумаб) при HER2+ РМЖ и увеличилось число курсов лечения от 5 и больше. Эволюцию в неoadьювантном подходе лечения подтверждают морфологические результаты: рост в геометрической

прогрессии частоты полных лечебных патоморфозов последних лет наблюдений, по сравнению с 2004-2007гг. (pCR 33,1 против 0% соответственно).

#### **4.5 Влияние генетических особенностей первично-операбельного рака молочной железы на частоту достижения полного лечебного патоморфоза**

В нашем исследовании 82 больным первично-операбельным РМЖ выполнено генетическое исследование на определение мутации в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2. Клинически-значимые генетические мутации были выявлены в 16 (19,5%) случаях и в 66 (80,5%) наблюдениях мутации не были обнаружены. BRCA1-ассоциированный РМЖ определен в 11 (68,7%) случаях, CHEK2-ассоциированный в 3 (18,8%) и сочетание мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 у 2 (12,5%). Для носителей герминальных мутаций РМЖ характерен молодой возраст: в 87,5% (n=14) случаев на момент постановки диагноза были моложе 45 лет (81,2%-до 40 лет), а в возрастной категории 60 лет и старше не выявлено ни одного случая мутации. В противоположность этому, спорадический РМЖ диагностирован во всех возрастных категориях: 37,9% - в возрасте моложе 45 лет, 42,2% - 45-59 лет, 19,7% - 60 лет и старше (p=0,002). Женщины носительницы герминальных мутаций РМЖ в 93,8% (n=15) случаях были с сохраненной менструальной функцией, а больные с невыявленной мутацией - с равной частотой встречаемости были в пре- и постменопаузе: 51,5% (n=34) и 45,5% (n=30) (p=0,0001).

Не выявлено связи между генетически обусловленным РМЖ и TNM –статусом (p=0,556), стадией заболевания (p=0,317), клиническим размером первичной карциномы (p=0,269), статусом лимфатических узлов (p=0,846), мультицентричностью опухоли (p=0,598) и гистологическим вариантом опухоли (p=0,643).

В противоположность этому, выявлено, что РМЖ с выявленными генетическими мутациями коррелирует со степенью дифференцировки опухоли и биологическими подтипами. Для мутированного РМЖ характерны опухоли высокой злокачественности: G2 - 61,5% и G3 - 38,5%, и не выявлено ни одного

случая высокодифференцированных карцином (G1 – 0 случаев). При анализе биологических подтипов: в половине случаев (n=8) определен ТНР, в 18,7% (n=3) - HER2+ и в 31,2% (n=5) - люминальный В HER2- РМЖ, и, не было выявлено ни одного случая люминального А фенотипа. BRCA1-ассоциированный РМЖ в 63,6% случаях представлен ТНР и в 36,4% - люминальным В HER2-, а CHEK2-ассоциированный РМЖ в 60% случаях - HER2+. При спорадическом РМЖ преобладали HER2+ карциномы (27(40,9%)) и люминальные HER2- (29(43,9%)) случаев, значительно реже - люминальным А – 10,6% и ТНР - 15,2%, p=0,031 (табл. 14). Не выявлено связи между мутированным РМЖ и экспрессией белка p53 (табл. 14).

**Таблица 14. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристика больных РМЖ с выявленными мутациями и без мутаций**

Фактор	Число больных, n(%)	Больные с выявленными мутациями, %	Больные без мутации, %
	82 (100%)	16 (19,5%)	66 (80,5%)
<b>Возраст</b>			
Менее 45	39 (47,6%)	14 (87,5%)	25 (37,9%)
45-59	30 (36,6%)	2 (12,5%)	28 (42,4%)
60 и более	13 (15,9%)	0	13 (19,7%)
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,002</b>		
<b>Менструальный статус</b>			
Менопауза	31 (37,8%)	1 (6,2%)	30 (45,5%)
Менструации сохранены	49 (59,8%)	15 (93,8%)	34 (51,5%)
Перименопауза	2 (2,4%)	0	2 (3,0%)
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,0001</b>		
<b>Степень анаплазии (G)</b>			
G1	2 (2,7%)	0	2 (3,3%)
G2	50 (68,5%)	8 (61,5%)	42 (70,0%)
G3	21 (28,8%)	5 (38,5%)	16 (26,7%)
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,04</b>		
<b>Биологический подтип</b>			
Люминальный А	7 (8,5%)	0	7 (10,6%)
Люминальный В HER2-	27 (32,9%)	5 (31,2%)	22 (33,3%)
Люминальный В HER2+	17 (20,7%)	2 (12,5%)	15 (22,7%)
Нелюминальный HER2+	13 (15,9%)	1 (6,2%)	12 (18,2%)
Тройной негативный	18 (22,0%)	8 (50,0%)	10 (15,2%)
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,031</b>		

При анализе неоадьювантной системной терапии выявлены особенности подходов в лечении наследственного и спорадического РМЖ. При РМЖ с выявленными генетическими мутациями чаще применялись режимы НАХТ с включением препаратов платины - в 56,3% (n=9) случаях (А→Т+препараты платины в 37,5% и Т+ препараты платины в 18,8%), режимы с антрациклинами и комбинации антрациклинов с таксанами по схеме переключения А→Т по 18,8%. При спорадическом РМЖ режимы с препаратами платины (Т+ препараты платины) проведены всего в 22,0% (n=13) случаях, а в лечении преобладала комбинация антрациклинов с таксанами (34(57,6%)), режимы на основе антрациклинов проведены в 18,6% (n=11) наблюдений (p=0,0001). НАХТ в сочетании с таргетной терапией (трастузумаб) при ненаследственном HER2+ РМЖ проведена в 96,3% (n=26) случаях. Всем больным с РМЖ с выявленной мутацией и без мутации в большинстве случаев (87,5 и 84,7%) проведена химиотерапия в количестве 5 и более курсов (табл. 15).

**Таблица 15. Характеристика НАХТ у больных РМЖ с выявленной генетической мутацией и без мутации.**

Фактор	Число больных, n (%)	Больные с мутацией, %	Больные без мутации, %
<b>Режимы НАХТ</b>			
Антрациклины (А)	14 (18,7%)	3 (18,8%)	11 (18,6%)
Таксаны (Т)	2 (2,7%)	1 (6,2%)	1 (1,7%)
А→Т/АТ	37 (49,3%)	3 (18,8%)	34 (57,6%)
А→Т+препараты платины	6 (8,0%)	6 (37,5%)	0
Т+препараты платины	16 (21,3%)	3 (18,8%)	13 (22,0%)
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,0001</b>		
<b>Режимы НАХТ: антрациклины с таксанами</b>			
А→Т (схема переключения)	36 (97,2%)	3 (100%)	33 (97,1%)
АТ (одновременное введение)	1 (2,8%)	0	1 (2,9%)
<b>Число курсов НАХТ</b>			
1-4	11 (14,7%)	2 (12,5%)	9 (15,3%)
5 и более	64 (85,3%)	14 (87,5)	50 (84,7%)

В группе с выявленной мутацией pCR достигнут в 43,8% (n=7) случаев, в то время как а в группе больных без мутации - в 29,7% (n=19) (табл. 16).

**Таблица 16. pCR у больных с наследственными и ненаследственным РМЖ**

Лекарственный патоморфоз	Число больных, n(%)	Больные с мутацией, %	Больные без мутации, %
<b>Степени лекарственного патоморфоза</b>			
Полный патоморфоз (pCR)	26 (32,5%)	7 (43,8%)	19 (29,7%)
Неполный патоморфоз	54 (67,5%)	9 (56,2%)	45 (70,3%)
<b>Степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой</b>			
<b>0</b>	1 (1,2%)	0	1 (1,6%)
<b>1</b>	17 (21,2%)	3 (18,8%)	14 (21,9%)
<b>2</b>	18 (22,5%)	3 (18,8%)	15 (23,4%)
<b>3</b>	18 (22,5%)	3 (18,8%)	15 (23,4%)
<b>4</b>	26 (32,5%)	7 (43,8%)	19 (29,7%)

При наследственном РМЖ pCR коррелирует с НАХТ: 85,7% - при режимах с препаратами платины и нет ни одного случая pCR на антрациклины и таксаны в монорежиме ( $p=0,01$ ). Полный лечебный патоморфоз достигнут в 100% случаях при проведении 5 и более курсов химиотерапии ( $p=0,01$ ), (табл. 17).

**Таблица 17. pCR у больных с наследственным РМЖ при различных режимах НАХТ**

Фактор	Число больных, n(%) 16 (19,5%)	Степени лекарственного патоморфоза	
		Полный патоморфоз (pCR) 7 (43,8%)	Неполный патоморфоз 9 (56,2%)
<b>Схемы НАХТ</b>			
Антрациклины (А)	3 (18,8%)	0	3 (33,3%)
Таксаны (Т)	1 (6,2%)	0	1 (11,1%)
А→Т/ АТ	3 (18,8%)	1 (14,3%)	2 (22,2%)
А→Т+препараты платины	6 (37,5%)	4 (57,1%)	2 (22,2%)
Т+препараты платины	3 (18,8%)	2 (28,6%)	1 (11,1%)
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,01</b>		
<b>Число курсов НАХТ</b>			
1-4	2 (12,5%)	0	2 (22,2%)
5 и более	14 (87,5%)	7 (100%)	7 (77,8%)
<b>Достоверность, p</b>	<b>0,01</b>		

При спорадическом РМЖ pCR в 68,4% случаях отмечен при комбинации антрациклинов с таксанами и только в 31,6% - при режимах с препаратами платины, и, не выявлено ни одного случая pCR при проведении НАХТ антрациклинами и таксаны в монорежиме ( $p=0001$ ). При HER2+ РМЖ при добавлении к НАХТ трастузумаба - позволило достичь pCR в 50,0% случаях, при добавлении двойной таргетной блокады (трастузумаб+пертузумаб) - в 83,3%, при

отсутствии таргетной терапии HER2+ РМЖ в неoadъювантном режиме - не выявлено ни одного случая pCR ( $p=0,04$ ). Достижение pCR коррелировало с количеством проведенных курсов химиотерапии: полный лекарственный патоморфоз в 100% случаев достигнут при проведении 5 и более курсов химиотерапии,  $p=0,02$  (табл 18).

**Таблица 18. pCR у больных спорадическим РМЖ при различных режимах НАХТ**

Фактор	Число больных, n(%)	Степени лекарственного патоморфоза	
		Полный патоморфоз (pCR), %	Неполный патоморфоз, %
<b>Схемы НАХТ</b>			
Антрациклины (А)	11 (19,0%)	0	28,2%
Таксаны (Т)	1 (1,7%)	0	2,6%
А→Т/ АТ	34 (58,6%)	68,4%	53,8%
Т+препараты платины	12 (20,7%)	31,6%	15,4%
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,0001</b>		
<b>Число курсов НАХТ</b>			
1-4	9 (15,5%)	0	23,1%
5 и более	49 (84,5%)	100%	76,9%
<i>Достоверность, p</i>	<b>0,02</b>		

Проведенное исследование демонстрирует, что для РМЖ с выявленными клинически значимыми генетическими мутациями характерен молодой возраст до 40-45 лет (81,2-87,5%,  $p=0,002$ ) и сохраненная функция яичников ( $p=0,0001$ ), также характерны более агрессивные характеристики опухоли: умеренная и низкая степени дифференцировки ( $p=0,04$ ), в 50% случаев представлены ТНР, и, в тоже время при наследственном РМЖ не выявлено ни одного случая с люминальным А подтипами ( $p=0,031$ ). При анализе неoadъювантных подходов лекарственной терапии при наследственном РМЖ в 56,3% случаев проводились режимы химиотерапии с препаратами платины и в 18,8% - схемы переключения антрациклинов на таксаны, и, частота достижения полного лечебного патоморфоза составила 43,8%, из них в 85,7% pCR - при проведении режимов с препаратами платины.

При спорадическом РМЖ заболевание диагностировано с равной частотой во всех возрастных группах, в пре- и в постменопаузе, в основном преобладали HER2+ и люминальные HER2- фенотипы (40,9 и 43,9%), а ТНР диагностирован в 15,2% случаях. НАХТ в 57,6% случаях представлена комбинациями антрациклинов с таксанами и в 22,0% - режимами с платиной, и, pCR составил 29,7%, из них 68,4% - при режимах переключения с антрациклинов на таксаны, а при применении режимов с платиной pCR достигнут в 31,6% случаях. При добавлении трастузумаба в неоадьювантном режиме при HER2+ РМЖ позволило достичь в 50,0% случаев pCR, с добавлением двойной таргетной блокады (трастузумаб+пертузумаб) – в 83,3% случаях, и наоборот, без таргетной терапии (трастузумаб) – не достигнуто ни одного случая pCR (p=0,04).

Таким образом, в группу риска, следует относить женщин с отягощенным генетическим анамнезом, молодых женщин до 40-45 лет с сохраненной менструальной функцией, с G2-G3 карциномами и с ТН РМЖ. Мы считаем, что больных, имеющих 1 и более из вышеперечисленных характеристик, необходимо консультировать у медицинского генетика и проводить генетический анализ на определение клинически-значимых мутаций.

#### **4.6. Конкордантность и дискордантность резидуальной опухоли после неоадьювантной лекарственной терапии**

В проведенном нами исследовании после неоадьювантной лекарственной терапии при микроскопическом морфологическом анализе резидуальная опухоль (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) определены в 125 (58,7%) случаях. Повторный анализ биологических характеристик резидуальных карцином проведен у 84 (67,2%) женщин. Совпадение (конкордантность) биологических фенотипов первичных и остаточных опухолей диагностировано в 68 (81%) случаях. Несовпадение (дискордантность) биологических типов резидуальных карцином после предоперационной лекарственной терапии по отношению к первичным опухолям выявлено в 16 (19%) наблюдениях. Причиной дискордантности остаточной опухоли, как правило, считается изначальная

гетерогенность первичного опухолевого очага, то есть первичная опухоль в данных случаях содержала несколько биологических клонов. На основании полученных данных дискордантность чаще встречается при люминальных HER2-подтипах РМЖ (15,5%), в то время как при тройном негативном и HER2+ РМЖ дискордантность определена в 3,6% случаев. Конверсия гормонопозитивного статуса первичной карциномы в гормоннегативный в остаточной опухоли выявлена в 2,4%, HER2+ статуса в HER2- 1,2% наблюдений. А обратная тенденция: конверсия гормоннегативного статуса рецепторов в гормонпозитивный выявлена в 2,4%, а приобретение HER2 статуса резидуальной опухоли - в 1,2% случаев (табл. 19).

**Таблица 19. Анализ дискордантности остаточной опухоли после предоперационной лекарственной терапии по отношению к первичным карциномам у больных РМЖ**

Первичные карциномы	Резидуальные карциномы: 1-люминальный А; 2-люминальный В HER2-; 3- люминальный В HER2+; 4- нелюминальный HER2+; 5 – ТНР				
	1	2	3	4	5
Люминальный А		2 (2,4%)	1 (1,2%)		
Люминальный В HER2-	8 (9,5%)				2 (2,4%)
Люминальный В HER2+		1 (1,2%)			
Нелюминальный В HER2+			1 (1,2%)		
Тройной-негативный		1 (1,2%)			

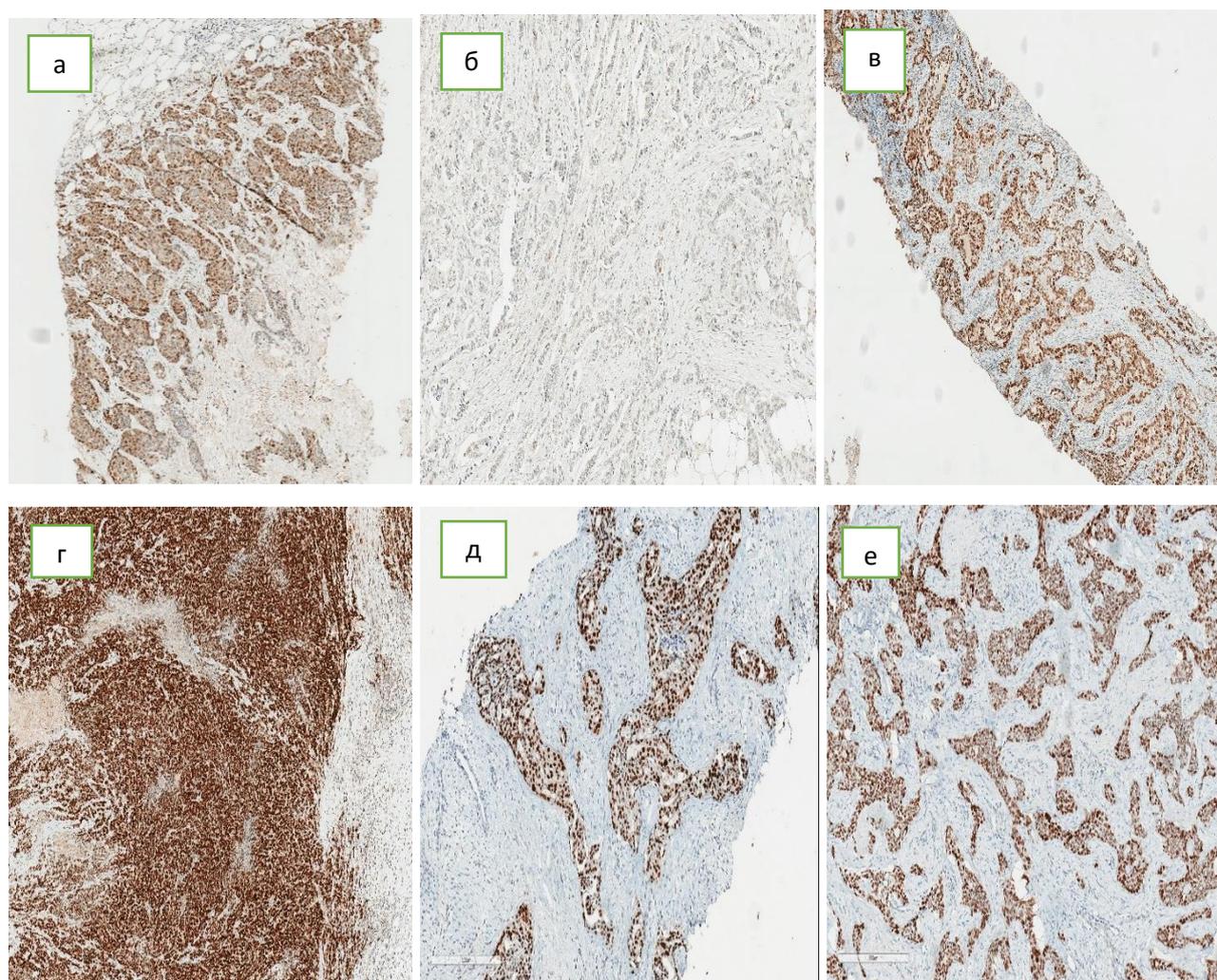
Из всего вышеперечисленного следует, что при наличии резидуальной опухоли после предоперационной системной терапии мы должны помнить о биологической гетерогенности и селекции клонов. В нашем исследовании в 19% случаев выявлена дискордантность биологических характеристик остаточной опухоли по отношению к первичной карциноме. Таким образом, необходимо всегда исследовать резидуальную опухоль и проводить коррекцию адъювантной терапии при необходимости.

#### 4.7 Значение экспрессии белка p53 при первично-операбельном раке молочной железы

Экспрессия белка p53 определена на 96 парафиновых блоках карцином (90 (42,3%) больных): 36 (16,9%) core-биопсий и 60 (28,2%) резидуальных карцином.

В исследуемом материале процент окрашенных клеток p53 варьировал от 0 до 100%, интенсивность окраски оценивалась по 3 бальной шкале (0- отсутствие окрашивания, 1 – слабое, 2- умеренное и 3- выраженная окраска) (рис. 10).

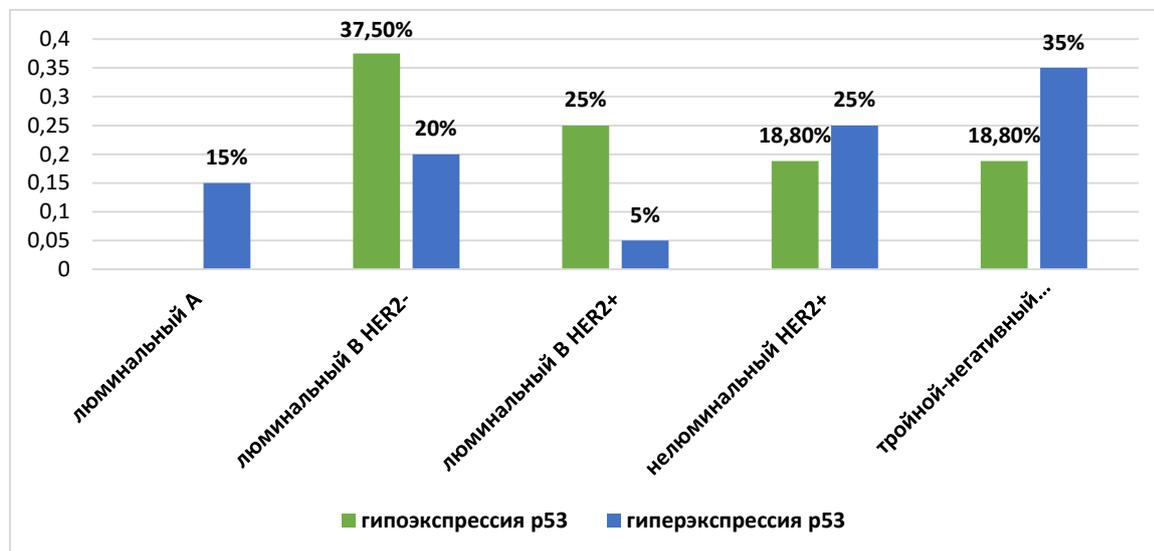
**Рисунок 10 а,б,в: умеренное окрашивание белка p53; г,д,е: выраженное окрашивание**



На биопсийном материале опухоли гиперэкспрессия p53 (более 16%) определена у 20 (55,6%) больных, гипоекспрессия p53 (16% и менее) у 16 (44,4%) пациенток. Гиперэкспрессия p53 в 60% случаев определена в гормононегативных

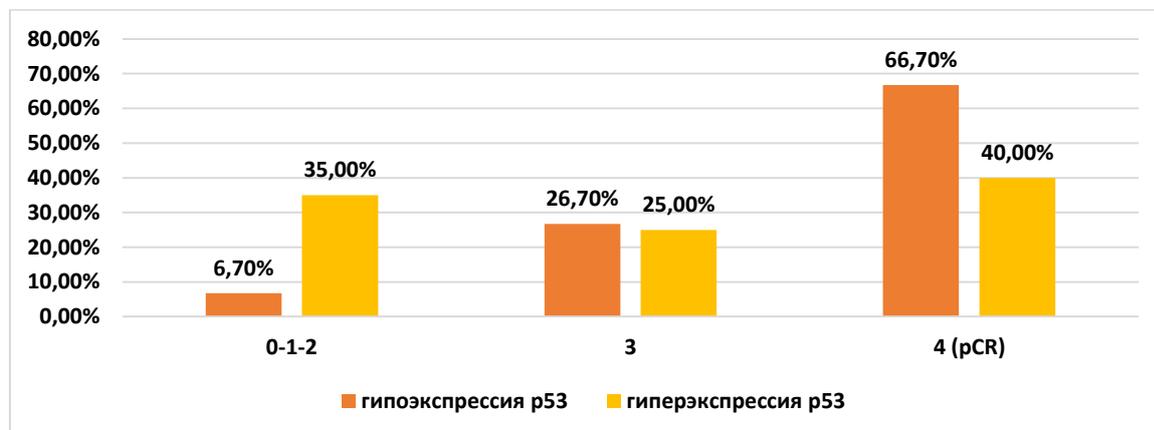
первичных опухолях, а гипоэкспрессия в 62,5% случаях - в гормонполоитивных карциномах (рис. 20).

**Рисунок 20. Связь экспрессии белка p53 с биологическими подтипами до начала проведения неоадьювантной системной терапии**



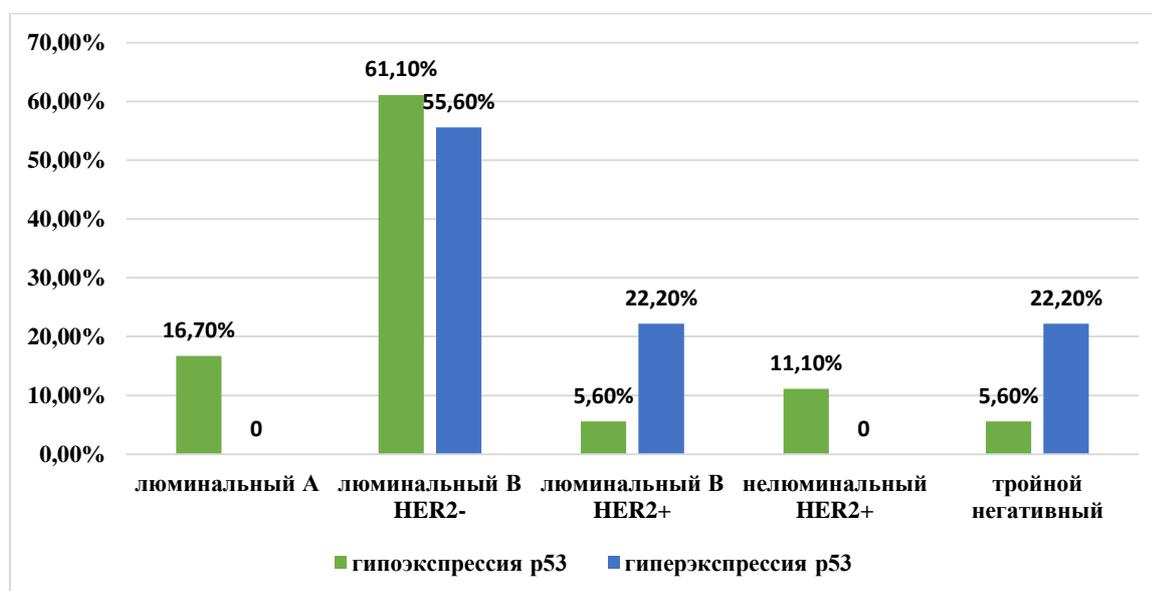
Полученные результаты не демонстрируют закономерности между уровнем экспрессии белка p53 и степенью достижения лекарственного патоморфоза: при гиперэкспрессии p53 отмечается равномерное достижение слабого, умеренного и полного ответа опухоли на лечение, при гипоэкспрессии белка p53 в 70% случаев достигнут pCR первичной опухоли (рис. 21).

**Рисунок 21. Связь экспрессии белка p53 и степени достижения лекарственного патоморфоза**



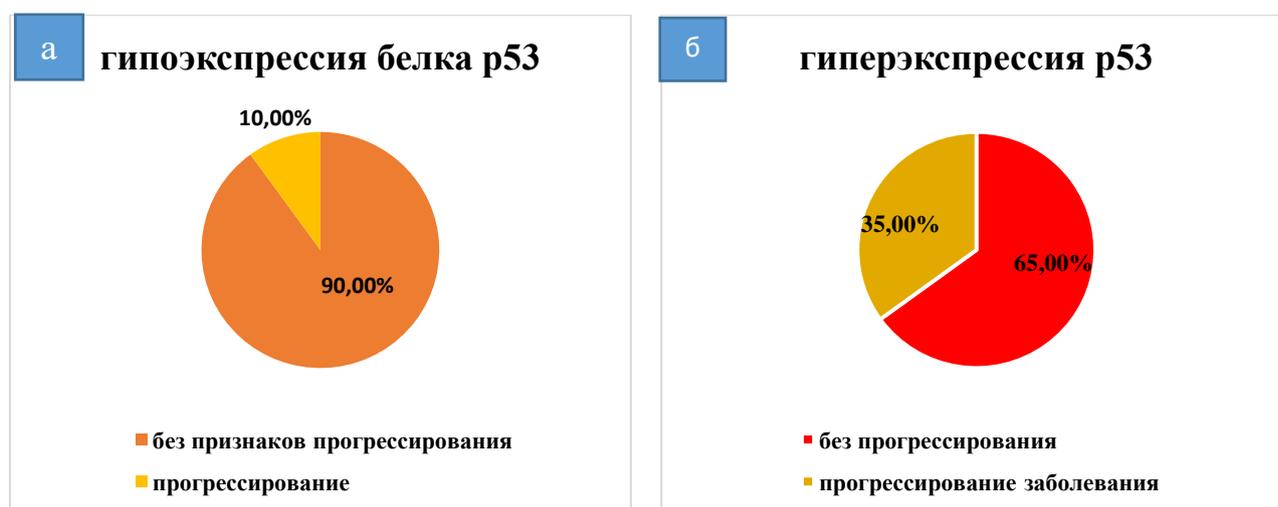
При анализе экспрессии p53 в резидуальной опухоли в 40 (66,7%) случаях определена гипоэкспрессия белка и в 20 (33,3%) – гиперэкспрессия p53. Четкой связи с биологическими подтипами не выявлено (рис. 22).

**Рисунок 22. Связь p53 резидуальной опухоли с биологическими подтипами рака молочной железы**



Однако, при анализе отдаленных результатов выявлено, что при гиперэкспрессии p53 в резидуальной опухоли в 35% случаях отмечено прогрессирование основного заболевания, в то время как в группе с гипоэкспрессией белка p53 – всего в 10% (рис. 11).

**Рисунок 11а,б: отдаленные результаты в зависимости от экспрессии p53 в остаточной опухоли**



Таким образом, наличие гиперэкспрессии белка p53 в резидуальной опухоли свидетельствует об агрессивности течения заболевания. Несомненно, маркер апоптоза p53 остается не до конца исследованным и работы по его изучению должны продолжаться.

## **ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**

### **5.1 Факторы, влияющие на выбор хирургической тактики после неoadьювантной лекарственной терапии**

Как известно, одной из задач предоперационной лекарственной при первично-операбельном РМЖ является уменьшение размеров первичной опухоли и метастатических аксиллярных лимфоузлов для возможности выполнения органосохраняющего лечения. На основании полученных данных (156 (73,2%) наблюдений), при использовании предоперационной лекарственной терапии полный клико-рентгенологический ответ достигнут в 38 (24,4%) случаях, частичный ответ - в 98 (62,8%), стабилизация - в 18 (11,5%) и прогрессирование в виде увеличения размера первичной опухоли более чем на 25% - в 2 (1,3%) наблюдениях. При анализе хирургического лечения получено, что радикальные мастэктомии выполнялись в 2 раза чаще по сравнению с органосохраняющим хирургическим лечением (67,1% (n=143) vs 32,9%(n=70)). Данный факт, что при использовании предоперационной лекарственной терапии сохраняется большая доля радикальных мастэктомий вызвал наш научный интерес и проведен анализ связи выбора объема хирургического лечения от различных клинико-рентгенологических факторов.

При анализе клинико-рентгенологических факторов, определено что выбор хирургического вмешательства не зависит от возраста больных ( $p=0,509$ ), менструального статуса ( $p=0,550$ ), стороны поражения ( $p=0,981$ ), стадии заболевания ( $p=0,344$ ) и статуса лимфатических узлов ( $p=0,758$ ). При анализе морфологических характеристик карцином выявлено, что объем операции не связан с гистологическим вариантом опухоли ( $p=0,728$ ), степенью дифференцировки (G) карциномы ( $p=0,316$ ), биологическим фенотипом ( $p=0,981$ ), рецепторами ER ( $p=0,385$ ) и PR ( $p=0,887$ ), HER2-статусом (0,663) и индексом пролиферации (Ki67) опухоли ( $p=0,943$ ).

В противоположность этим данным получено, что факторами, определяющими выбор объема операции при первично-операбельном РМЖ с использованием предоперационной системной терапии, являются: TNM-статус ( $p=0,028$ ), клинический размер ( $p=0,007$ ) и локализация опухоли ( $p=0,094$ ), мультицентричность первичного очага ( $p=0,047$ ) и наличие в крови клинически-значимой мутации ( $p=0,015$ ). Также выявлено, что на выбор объема хирургического вмешательства значимое влияние оказала анализируемая нами методика маркировки первичной опухоли на этапе планирования предоперационной лекарственной терапии ( $p=0,037$ ), (табл. 23).

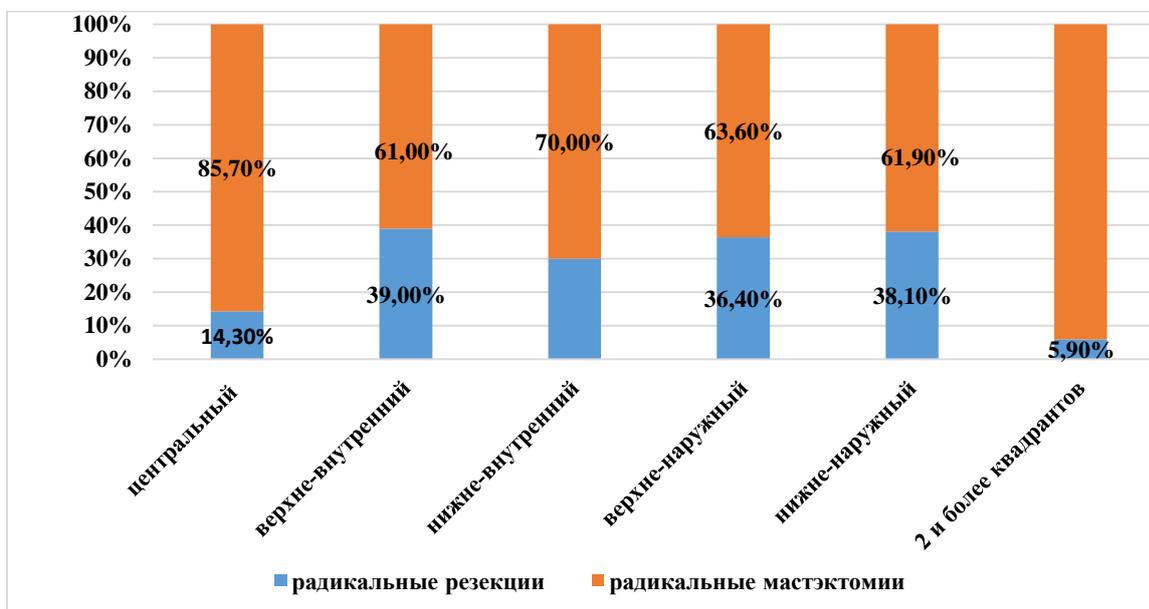
**Таблица 23. Факторы, связанные с объемом хирургического лечения при первично-операбельном РМЖ с применением неoadъювантной лекарственной терапии**

Фактор	Радикальная резекция	Радикальная Мастэктомия	Достоверность, Р
<b>Локализация опухоли (квадранты)</b>			
Центральный	2 (14,3%)	12 (85,7%)	<b>0,094</b>
Верхне-внутренний	16 (39,0%)	25 (61,0%)	
Нижне-внутренний	3 (30,0%)	7 (70,0%)	
Верхне-наружный	40 (36,4%)	70 (63,6%)	
Нижне-наружный	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
2 и более квадрантов	1 (5,9%)	16 (94,1%)	
<b>TNM-статус</b>			
T1N1	0	7 (100%)	<b>0,028</b>
T2N0	17 (42,5%)	23 (57,5%)	
T2N1	37 (38,9%)	58 (61,1%)	
T3N0	2 (13,3%)	13 (86,7%)	
T3N1	14 (25,0%)	42 (75,0%)	
<b>Размер первичной карциномы (Т)</b>			
До 2 см	0	7 (100%)	<b>0,007</b>
2-5 см	54 (40,0%)	81 (60,0%)	
Более 5 см	16 (22,5%)	55 (77,5%)	
<b>Мультицентричность опухоли</b>			
Нет	66 (34,0%)	128 (66,0%)	<b>0,047</b>
Есть	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
<b>Герминальная мутация</b>			
Отсутствует	30 (45,5%)	36 (54,5%)	<b>0,015</b>
Наличие мутации	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
<b>Маркировка первичной опухоли</b>			
Нет	54 (30,0%)	126 (70,0%)	<b>0,037</b>

Есть	16 (48,5%)	17 (51,5%)	
------	------------	------------	--

Согласно полученным данным при выборе объема хирургического лечения важная роль принадлежит локализации первичной опухоли. Органосохраняющие операции преимущественно выполняются при расположении опухоли в верхне-внутреннем, верхне-наружном и нижне-наружном квадрантах молочной железы (39,0; 36,4 и 38,1% соответственно). Преобладающее большинство радикальных мастэктомий выполняется при больших размерах опухолей, занимающих 2 и более квадранта железы и при центральной ее локализации (94,1 и 85,7%,  $p=0,094$ ), (рис. 12).

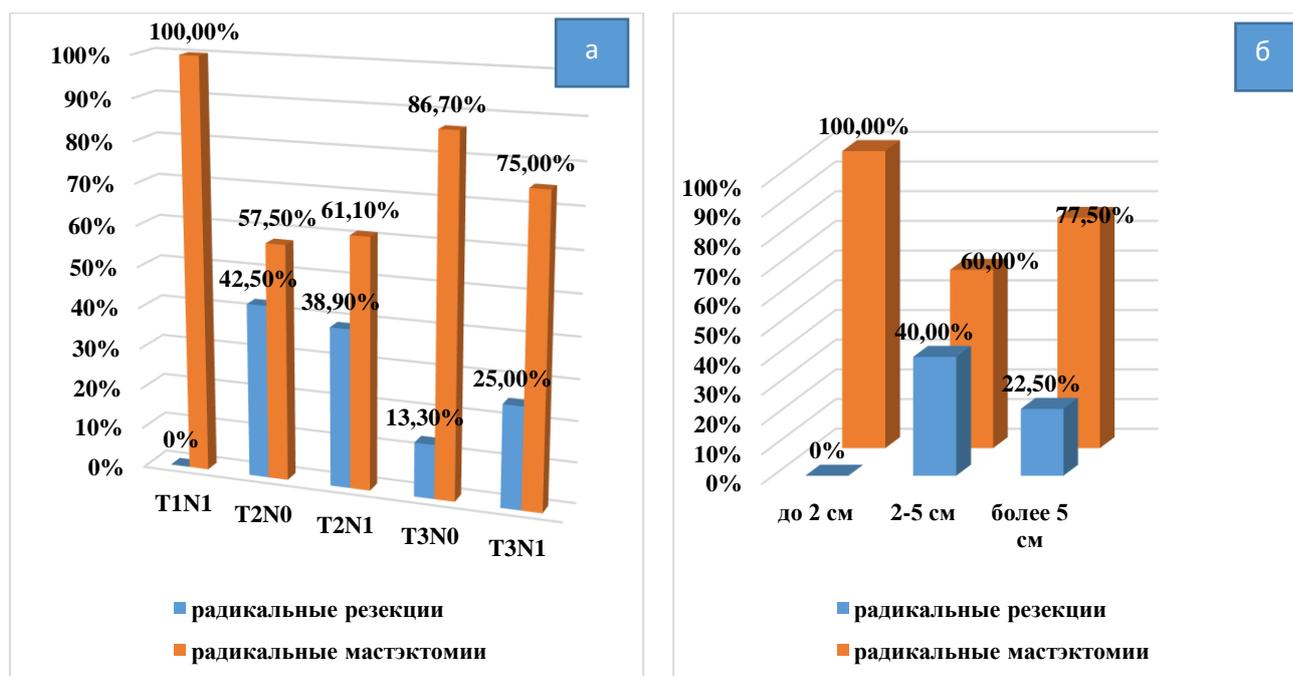
**Рисунок 12. Объем хирургического лечения в зависимости от локализации первичного опухолевого очага**



Определено, что хирургическая тактика не зависит от стадии заболевания, но при этом коррелирует с TNM-статусом. Органосохраняющие операции преимущественно выполняются при T2N0M0 и T2N1M0 заболеваниях (42,5 и 38,9%), а радикальные мастэктомии - при T3N0M0 и T3N1M0 (86,7 и 75%), ( $p=0,028$ , рис. 13а). Так и при анализе размеров первичных опухолей выявлено что радикальные резекции молочных желез преимущественно выполняются при размерах первичных очагов от 2 до 5 см (40,0%), а радикальные мастэктомии - при первичных карциномах от 5 см и более (77,5%), ( $p=0,007$ , рис. 13б).

Получены данные, что при T1N1M0 карциномах (размером до 2 см) в 100% случаях проведены радикальные мастэктомии. Данный феномен объясняется тем, что при наличии небольшого объема первичной опухоли, и проведении современной предоперационной химиотерапии – был достигнут полный клинко-рентгенологический ответ опухоли на лечение. При планировании хирургического этапа у данных больных отсутствовали какие-либо прямые или косвенные ориентиры, свидетельствующие о точном расположении ранее определяемой карциномы (опухоли не были маркированы). Поэтому, объем хирургического вмешательства ограничился выполнением максимального хирургического объема.

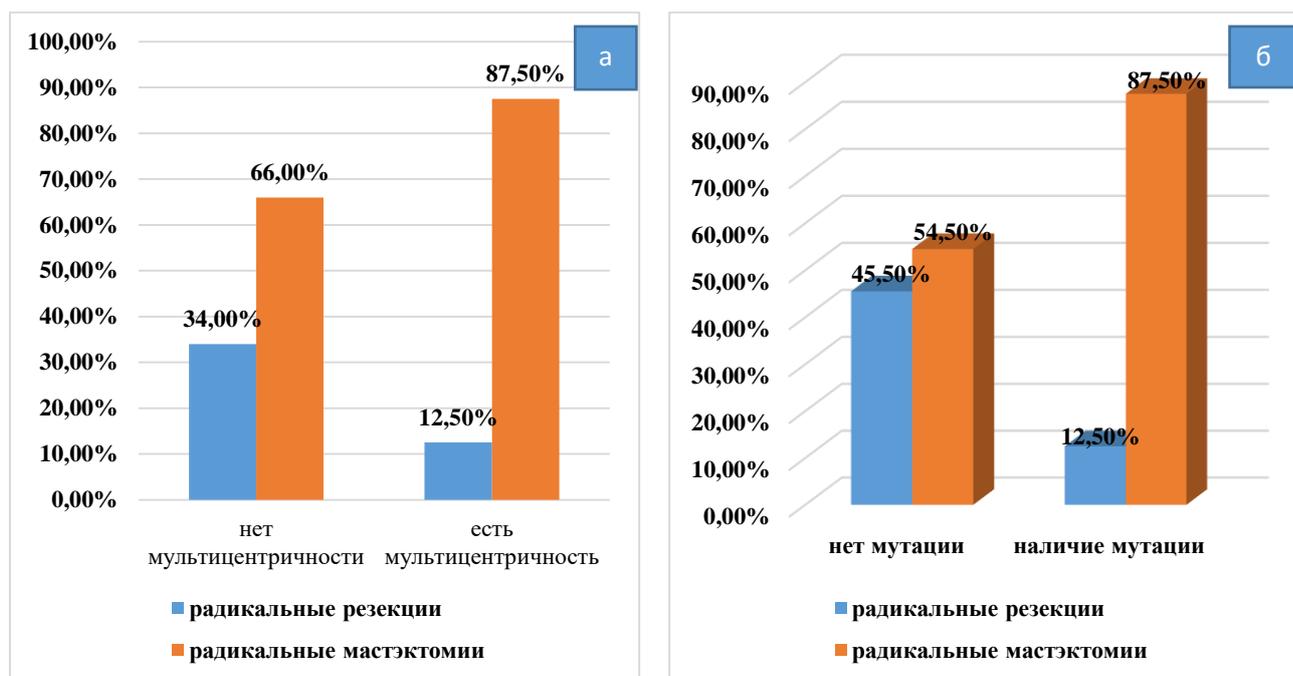
**Рисунок 13а: Хирургического лечения больных в зависимости от TNM-статуса, б: Объем операции в зависимости от размера первичной карциномы**



Отмечается, что при наличии мультицентричности первичной опухоли (наличие 2 и более верифицированных опухолевых очагов в разных квадрантах железы) предпочтение в хирургической тактике в абсолютном большинстве случаев отдается радикальным мастэктомиям по сравнению с радикальными резекциями (87,5 vs 22,5%), ( $p=0,047$ , рис. 14а). При определении наличия герминальных мутаций (BRCA1, BRCA2, CHEK2) основной хирургической тактикой является выполнение радикальных мастэктомий в отношении

органосохраняющих операций (87,5 vs 12,5%). При спорадическом РМЖ отмечена равная частота проведения органосохраняющих операций и радикальных мастэктомий (45,5 и 54,5%, соответственно), ( $p=0,015$ , рис. 14б).

**Рисунок 14а: Объем операции в зависимости от мультицентричности первичного опухолевого очага; б: объем операции при герминальных мутациях РМЖ**

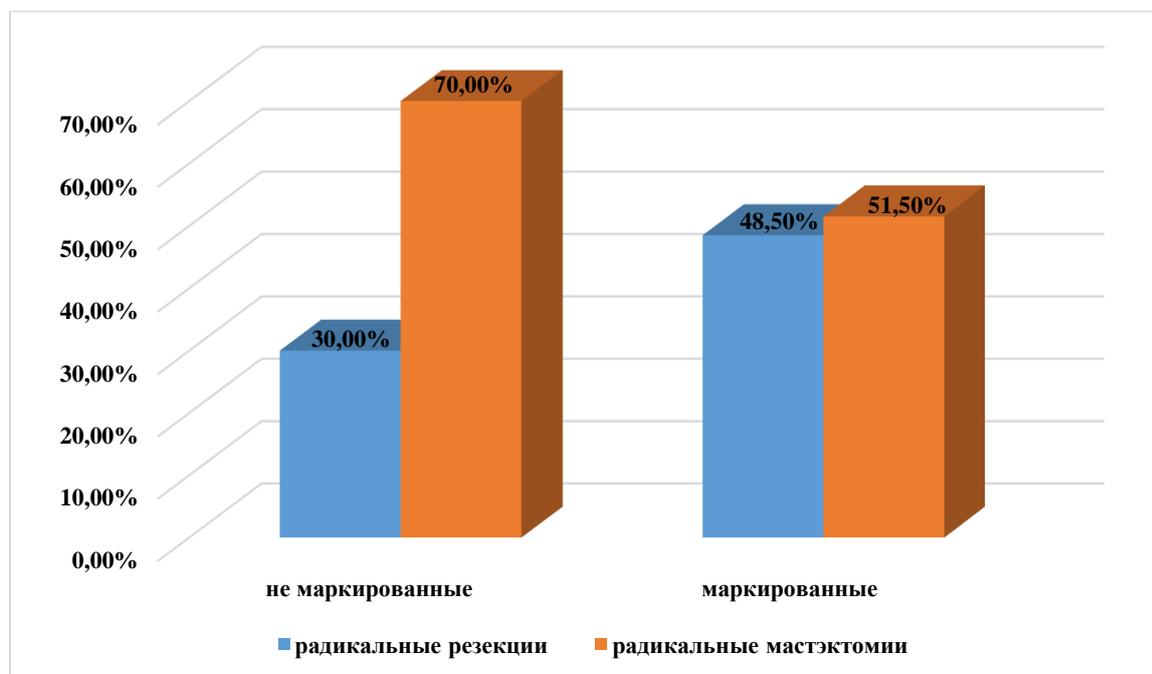


В нашем исследовании проанализирована методика маркировки первичной опухоли до начала проведения предоперационной системной терапии. Было выявлено, что при проведении маркировки первичных опухолей до системного лечения, частота выполнения органосохраняющих операций в 1,5 раза превышает количество радикальных резекций среди немаркированных карцином (48,5 vs 30,0%). В группе больных с маркированными карциномами отмечается практически равная частота выполнения органосохраняющих операций и радикальных мастэктомий (48,5 и 51,5%), в то время как среди пациенток с немаркированными опухолями радикальные мастэктомии выполнялись в 2 раза чаще по сравнению с радикальными резекциями (70,0 vs 30,0), ( $p=0,037$ , рис. 15).

Таким образом, согласно полученным данным, при выборе хирургической стратегии при первично-операбельном РМЖ с использованием предоперационной лекарственной терапии, хирург-онколог в клинической

практике руководствуется данными о размере первичной опухоли, TNM-статусе, локализации опухолевого очага, мультицентричности карциномы и данными о генетическом исследовании ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 15. Варианты хирургического лечения у больных с маркированными первичными опухолями и без маркировки**



Определено также что применение методики маркировки первичной опухоли до проведения лекарственной терапии способно повлиять на последующий объем хирургического лечения ( $p < 0,05$ ). Как правило, органосохраняющее лечение проводится при спорадическом раке, T2N0M0-T2N1M0 карциномах (размером от 2 до 5 см), при локализации карциномы в верхне-внутреннем или наружных квадрантах, при наличии единичного опухолевого очага в молочной железе и, в тех случаях, когда опухоль была маркирована рентгеноконтрастными маркерами на этапе планирования неoadьювантной терапии. Приоритет в выполнении радикальных мастэктомий у больных РМЖ, получивших неoadьювантную системную терапию, отмечен у мутированных больных, при T3N0-T3N1 карциномах (размерами более 5 см), при центральной локализации опухоли или больших размерах карциномы, занимающих 2 квадранта и более, и при мультицентричности первичного опухолевого очага. Радикальные мастэктомии в преобладающем большинстве случаев выполняются у больных у кого не была

проведена маркировка первичных карцином, особенно при достижении полного клинико-рентгенологического ответа на проводимую терапию.

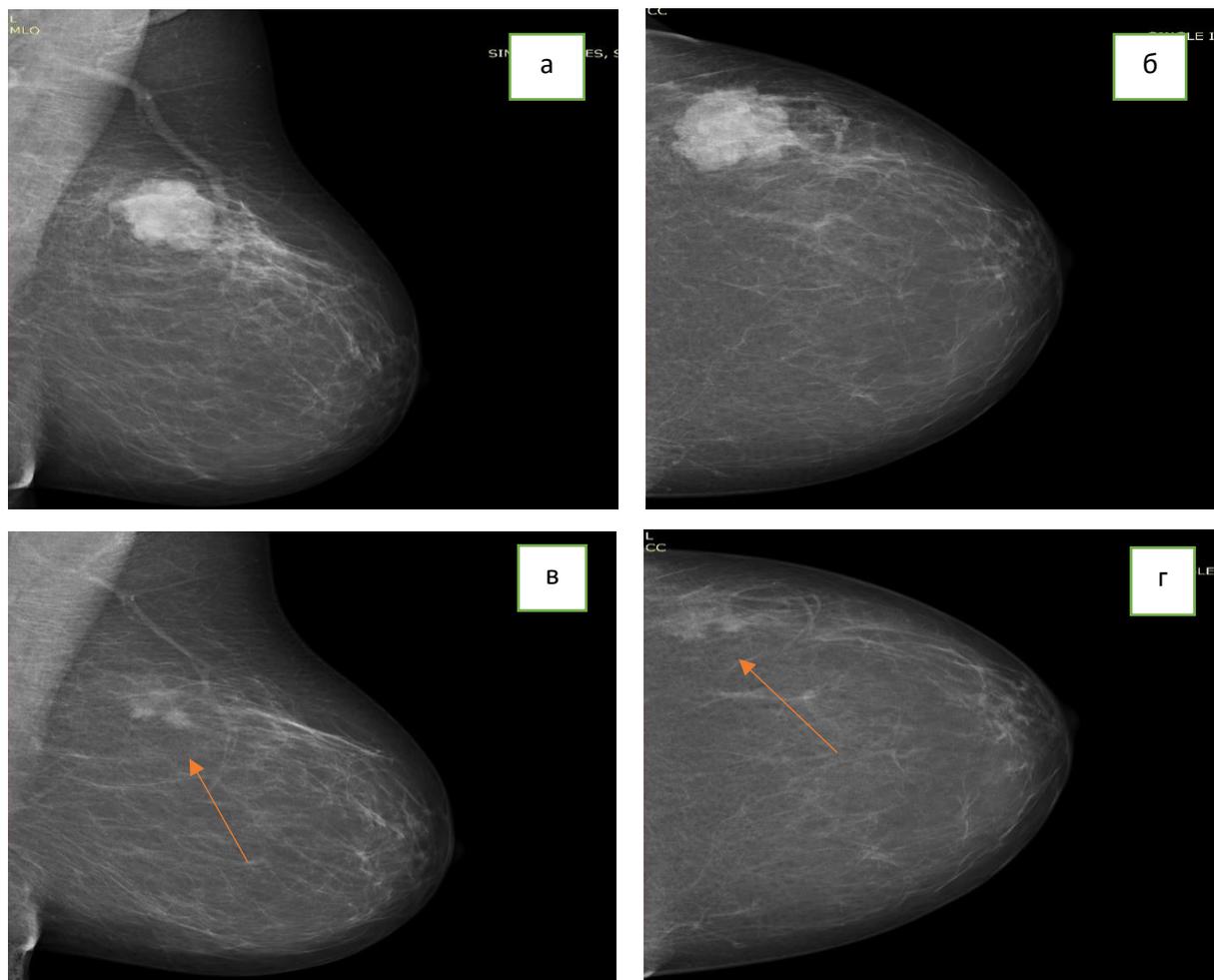
## **5.2 Роль маркировки первичной опухоли при проведении неoadьювантной лекарственной терапии**

Непосредственной целью предоперационной системной терапии при первично-операбельном РМЖ является уменьшение размеров первичной опухоли, метастатических аксиллярных лимфоузлов и достижение полного лекарственного патоморфоза. Для мониторинга эффективности предоперационной лекарственной терапии и дальнейшего планирования хирургического этапа лечения огромное значение имеет маркировка первичной опухоли. Маркировка опухоли до начала неoadьювантного лекарственного лечения является обязательной опцией при проведении клинических исследований, но в рутинной практике практически не используется. При достижении полного клинико-рентгенологического ответа опухоли на предоперационное лекарственное лечение при планировании хирургического лечения в клинической практике часто возникают трудности в определении локализации первичного опухолевого очага. В результате чего, как демонстрирует наше исследование, онкологи-хирурги ограничиваются выполнением радикальных мастэктомий. Далее сложности возникают и на этапе морфологической оценки лекарственного патоморфоза, так как отсутствует макроскопический опухолевый узел и возникают трудности у морфологов в определении «объекта» исследования.

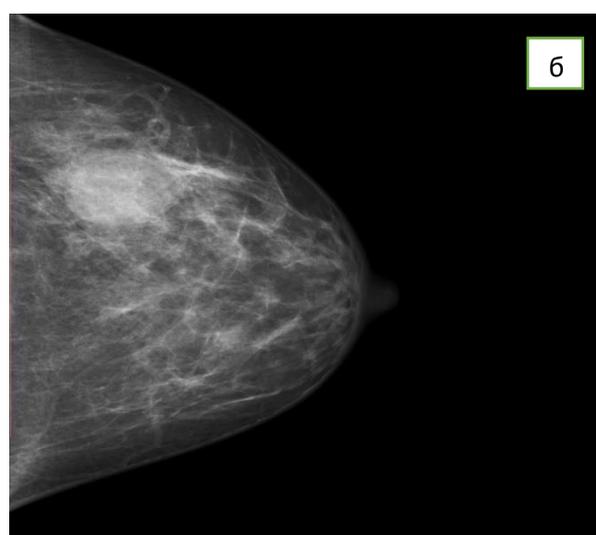
Примеры клинических случаев с остаточной опухолью и полным клинико-рентгенологическим ответом на предоперационную лекарственную терапию без маркировки первичных опухолевых очагов (рис. 16,17).

**Рисунок 16 а,б:** клинический пример 1. Больная К. 54 лет, диагноз: РМЖ T2N0M0 II A стадия, ТНР. Первичная опухоль (по ММГ: 3,6х3,4х2,8 см), не маркирована; **в,г.** состояние после НАХТ (4АС+ 12 х карбоплатин + паклитаксел). При контрольном УЗИ: остаточная опухоль не определяется, при ММГ-исследовании

в зоне первоначально- расположенной карциномы определяется остаточная опухоль, диаметром 1,2x0,5см



**Рисунок 17 а,б:** клинический пример 2. Больная К., 28 лет, диагноз: РМЖ T2N1M0 IIВ стадия, ТНР. Первичная опухоль не маркирована; **в,г:** состояние после НАХТ: 4АС+ 4 х доцетаксел + карбоплатин. При контрольном исследовании: по ММГ и УЗИ - полный рентгенологический ответ опухоли на лечение.

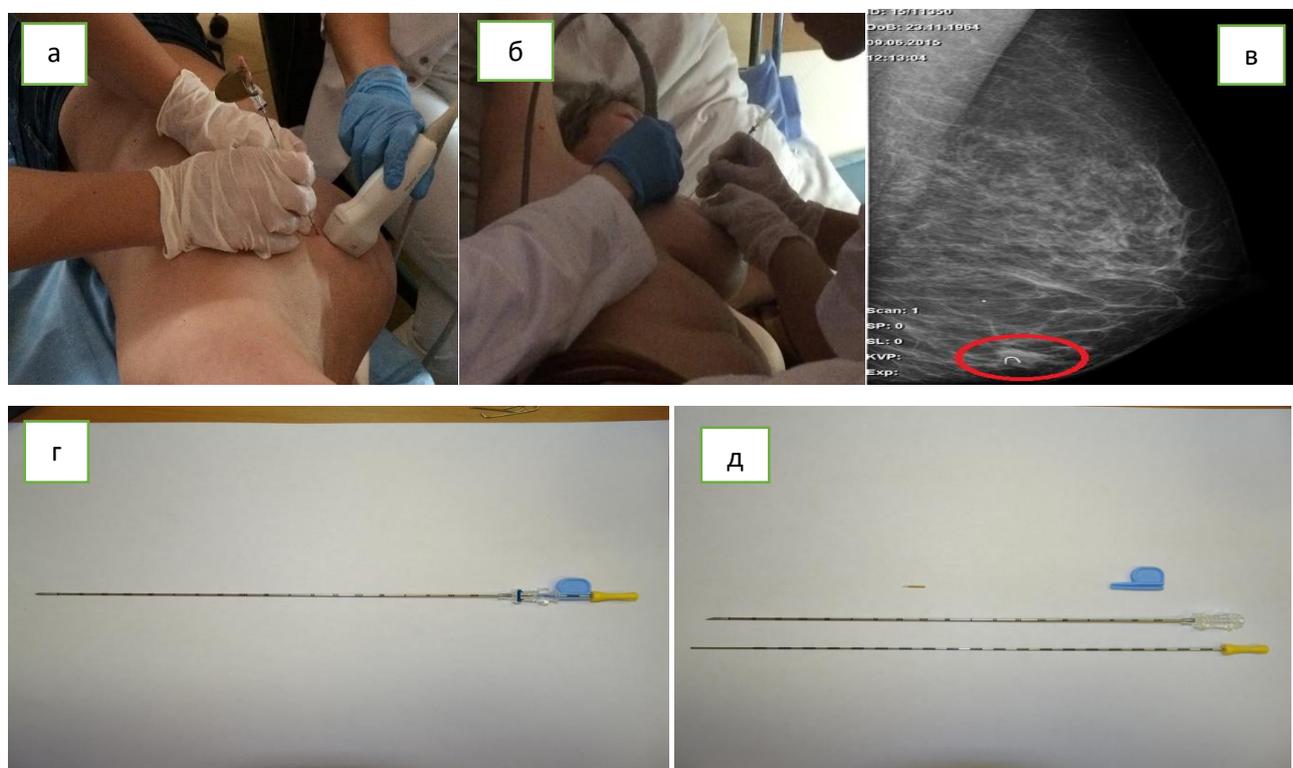


В данных случаях наличие маркера в зоне опухоли позволило бы точно визуализировать первоначальное расположение карциномы.

Маркировать опухолевый очаг целесообразнее до начала проведения лекарственной терапии, после верификации заболевания, под визуальным рентгенологическим контролем. Методика маркировки опухоли проста и не занимает много времени. Для ее проведения не требуется специальной квалификации, с ней справится врач - онколог, владеющий процедурой биопсии опухоли. Для маркировки первичной опухоли и пораженных регионарных лимфоузлов используются специальные металлические стилеты-проводники, оснащенные рентгеноконтрастными биологически-инертными маркерами, как правило они золотые или титановые. Особенностью этих маркеров является то что они не подвергаются коррозии и окислению и не мигрируют из опухоли.

**Методика маркировки опухоли.** В асептических условиях, под местной анестезией и контролем УЗИ, в зону первичной опухоли вводится стилет-троакарь и с помощью проводника высвобождается метка-маркер. Как правило, маркер освобождают в центре опухоли для дальнейшей визуализации этой зоны или по краям первичной карциномы для ориентира ее границ, а при мультицентричности – желателно маркировать каждый опухолевый очаг. После маркировки карциномы рекомендован ММГ контроль (рис. 18).

**Рисунок 18 а,б:** маркировка опухоли рентгеноконтрастным маркером под контролем УЗИ; **в:** контроль установленного маркера с помощью ММГ-исследования; **г,д:** вид стилета-троакаря.

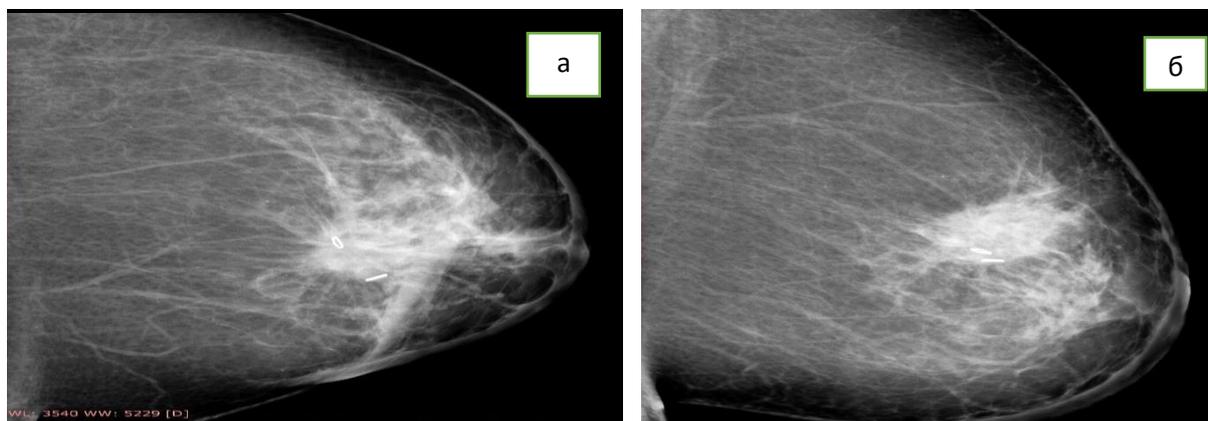


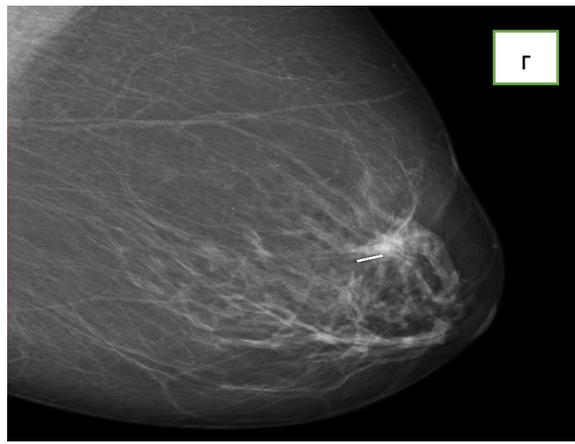
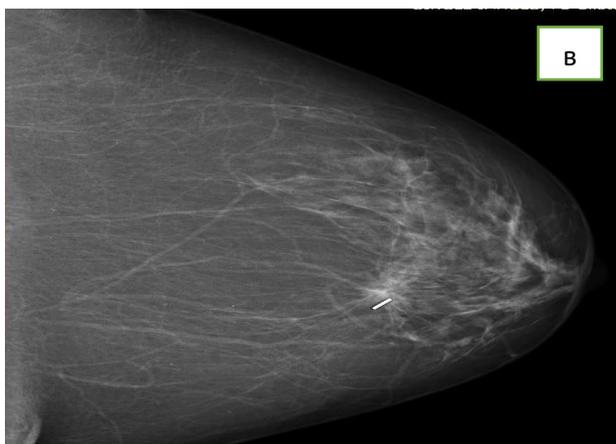
После маркировки опухоли рентгеноконтрастными маркерами больные получают необходимый курс неoadъювантной лекарственной терапии, в процессе которой онколог контролирует ответ опухоли на проводимое лечение (уменьшение, либо продолженный рост по рентгенологическим исследованиям). По окончании неoadъювантной лекарственной терапии оценивается клинкорентгенологический ответ опухоли на лечение и планируется хирургический этап, как правило органосохраняющий. И в случае достижения полной резорбции

опухоли, когда единственным ориентиром для определения необходимой зоны служит рентгеноконтрастный маркер, нужна предоперационная разметка. Для разметки операционной зоны, непосредственно перед операцией, в асептических условиях, под контролем ММГ, к зоне маркера подводится металлический проводник с якорной иглой (гарпун), после чего якорная игла раскрывается. В операционной данная якорная игла служит необходимым ориентиром для определения объема и локализации удаляемого сектора молочной железы. Во время операции удаленный сектор, включающий маркер, установленный в первичную опухоль до лечения и проводник, подведенный к данной зоне, контролируется рентгенологическим исследованием. В обязательном порядке, как и при всех органосохраняющих операциях на молочной железе, интраоперационно проводится срочное морфологическое исследование краев резекции, на отсутствие в них опухолевых клеток («чистые края»).

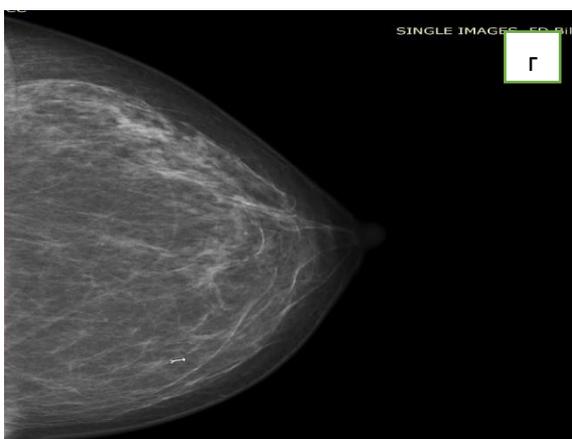
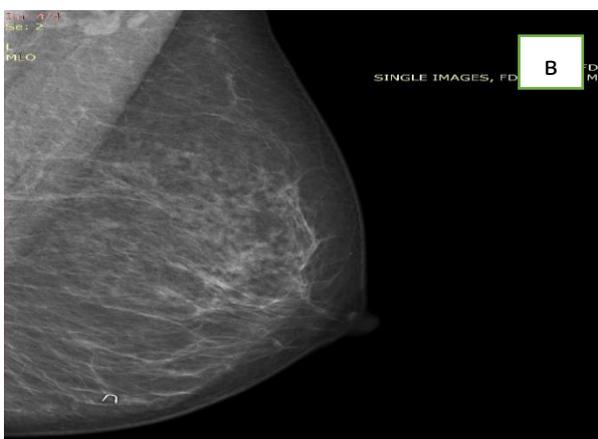
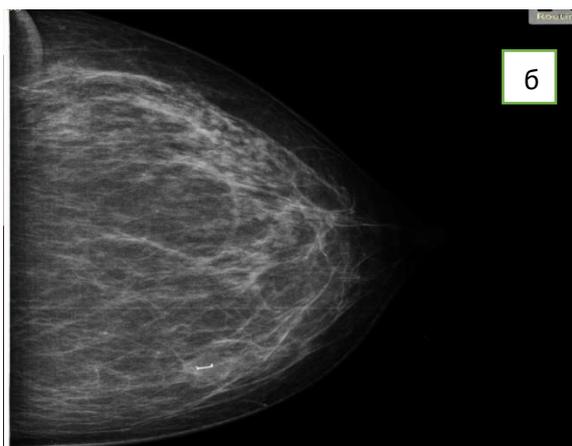
Примеры клинических случаев с остаточной опухолью и полным клинико-рентгенологическим ответом на предоперационную системную терапию с маркированными первичными карциномами (рис. 19,20).

**Рисунок 19а,б:** клинический пример 3. Больная Н. 52 лет, с диагнозом: РМЖ T2N1M0 II В стадия, люминальный А подтип. Первичная опухоль (размер по данным ММГ 3 см) маркирована до начала проведения предоперационной эндокринотерапии; **в,г:** через 6 месяцев приема тамоксифена 20 мг/сут. При контрольном ММГ-исследовании: остаточная опухоль диаметром до 1,0x1,0 см

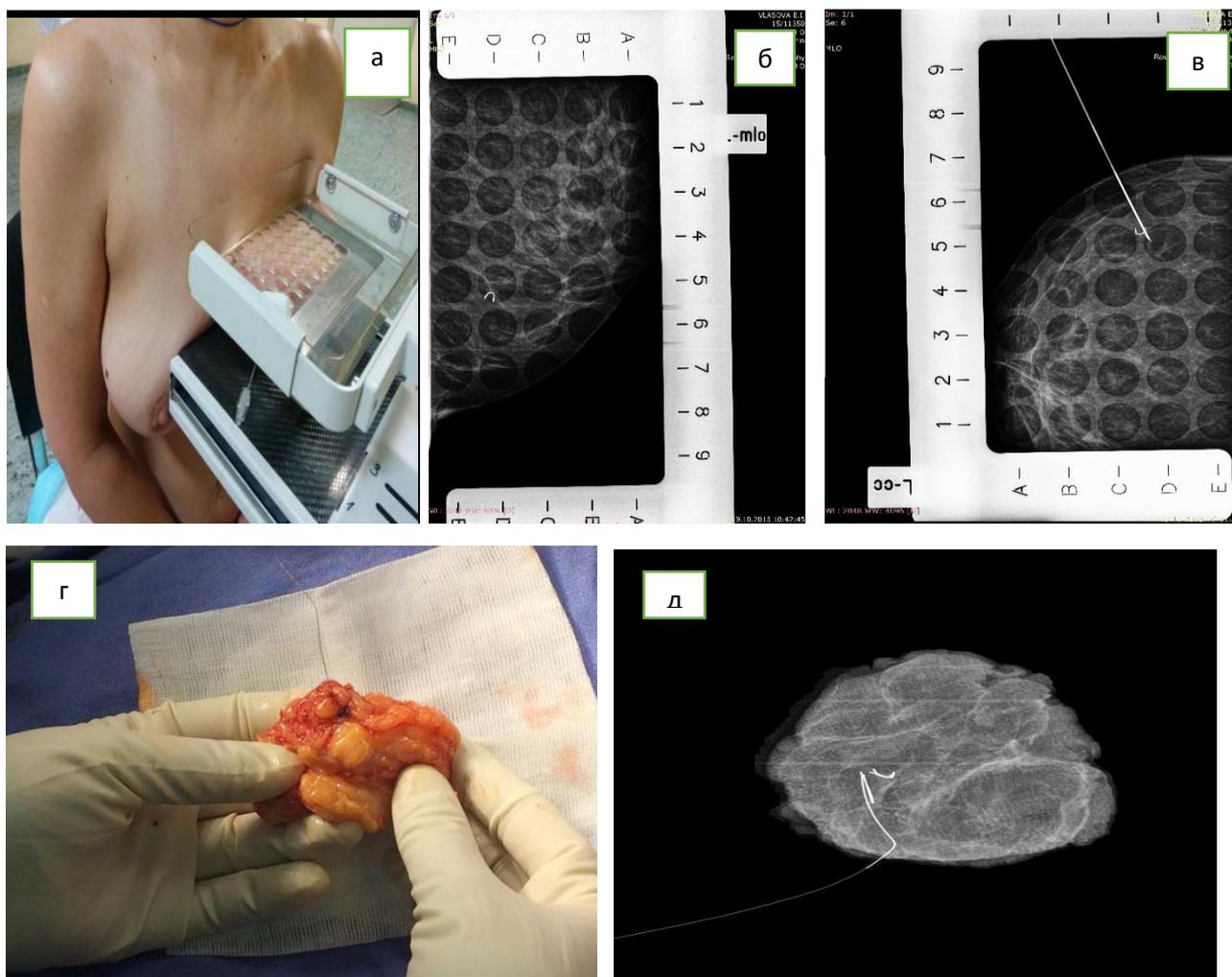




**Рисунок 20 а,б:** клинический пример 4. Больная В. 51г., с диагнозом: РМЖ Т2N0M0 ПА стадия, люминальный В HER2+. Непосредственно перед проведением НАХТ опухоль (ММГ- 2,5см) маркирована; **в,г:** состояние после 6 курсов химиотерапии по схеме: доцетаксел + пертузумаб + трастузумаб, при контрольном исследовании (ММГ) отмечен полный клинико-рентгенологический ответ опухоли



**Рисунок 21 а,б,в:** непосредственно перед операцией к зоне рентгеноконтрастного маркера под контролем ММГ подведен металлический проводник (гарпун), для точного ориентира хирурга во время операции; **г,д:** интраоперационно проведен рентгенологический контроль удаленного сектора для подтверждения точности выполнения операции (наличие в удаленной ткани метки с подведенным к ней гарпуном).

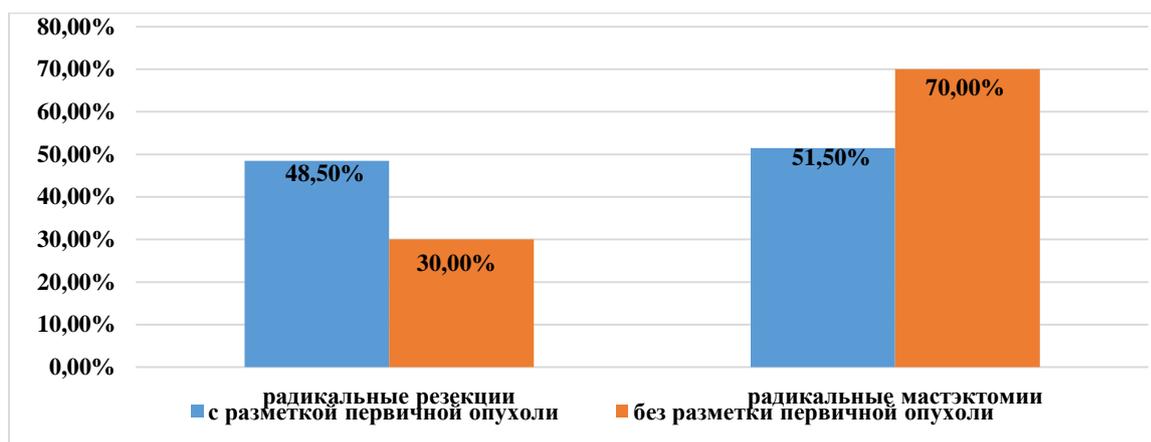


В нашем исследовании 33 (15,5%) больным, непосредственно перед планированием неoadъювантной лекарственной терапии, выполнена маркировка первичных карцином рентгеноконтрастными метками (золотые, титановые) под контролем УЗИ. Маркировка опухоли проводилась с 2013 года. Всем больным проведена на первом этапе предоперационная лекарственная терапия: 29 (87,9%) случаях – химиотерапия и 4 (12,1%) – эндокринотерапия. Полный клинко-рентгенологический ответ зафиксирован в 56,7% наблюдениях, частичный ответ - в 36,7%, стабилизация - в 1 (3,3%) и прогрессирование в 1 (3,3%) случае. На

втором этапе лечения больные прооперированы: органосохраняющее лечение проведено в 16 (48,5%) наблюдениях и радикальные мастэктомии – в 17 (51,5%). Морфологическое заключение в 40,6% случаях подтвердило pCR, в 59,4% - наличие резидуальной карциномы (1,2,3 степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой). Размер маркированной опухоли, после проведения предоперационной системной терапии составил от 0 до 7 см (медиана – 1,0 см, средний размер – 1,3 см); объем маркированной опухоли после лечения равен 0 - 105 см<sup>3</sup> (медиана – 1,0 см<sup>3</sup>, среднее значение – 7,8 см<sup>3</sup>); объем удаленного сектора зафиксирован от 48 до 387 см<sup>3</sup> (медиана – 126,0 см<sup>3</sup>, средний объем – 172,5 см<sup>3</sup>).

Для оценки практической значимости методики маркировки первичной опухоли взята для сравнения другая группа больных, прооперированных после проведения неoadъювантной лекарственной терапии, но без маркировки первичного опухолевого очага. В подгруппу включены 180 (84,5%) больных. Все женщины на первом этапе лечения получили предоперационную лекарственную терапию: НАХТ – 175 (97,2%) и эндокринотерапию в 5 (2,9%) случаях. При оценке клинично-рентгенологического ответа опухоли на лечение полный ответ был достигнут в 16,7% наблюдений, частичный ответ – в 69,0%, стабилизация процесса – в 13,5% случаях и прогрессирование в 3,3%. На втором этапе лечения все больные прооперированы: органосохраняющее лечение проведено 54 (30%) пациенткам и радикальные мастэктомии – 126 (70%) женщинам. Полный лечебный патоморфоз достигнут в 35 (19,6%) случаях, в остальных – резидуальные карциномы. Размер немаркированных карцином после проведения неoadъювантной системной терапии составил диапазон от 0 до 10 см (медиана – 2,0 см, средний размер – 2,1 см); объем опухоли перед операцией равен 0 - 309 см<sup>3</sup> (медиана – 3 см<sup>3</sup>, средний объем – 13,2 см<sup>3</sup>); объем удаленного сектора у больных без маркировки первичной опухоли составил 36 - 4350 см<sup>3</sup> (медиана – 283,0 см<sup>3</sup>, средний объем – 583,3 см<sup>3</sup>).

**Рисунок 22. Хирургическое лечения больных с маркированными и немаркированными карциномами**



Обращаем внимание на открывающиеся возможности в плане хирургического лечения. Наличие маркированного первичного опухолевого очага позволяет, даже при достижении полного клинико-рентгенологического ответа опухоли на лечение, выполнять органосохраняющее хирургическое лечение. Так, в группе с маркированными первичными опухолями частота выполнения радикальных резекций в 1,5 раза выше по сравнению с группой немаркированных больных (48,5 vs 30%), ( $p=0,001$ , рис. 22).

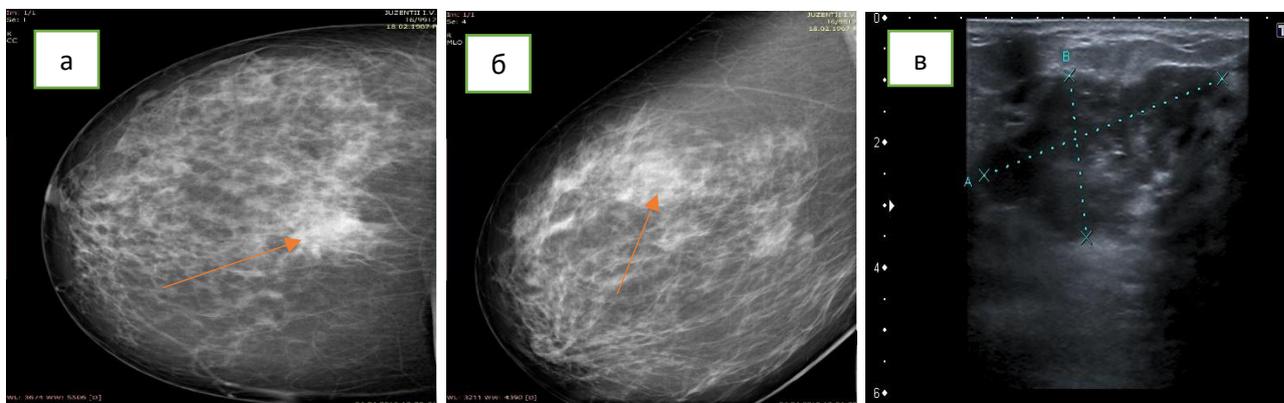
Другой особенностью хирургического лечения больных с маркированными первичными очагами является эстетическая сторона вопроса. Наличие маркированной зоны позволяет хирургу безошибочно визуализировать границы резекции и тем самым выполнять более «экономные» операции. Так, объем удаленного сектора в группе с маркированным первичным очагом составил диапазон от 48 до 387 см<sup>3</sup> (медиана 126 см<sup>3</sup>, средний объем 172,5 см<sup>3</sup>), а в группе без маркировки опухоли – диапазон от 36 до 4350 см<sup>3</sup> (медиана 283 см<sup>3</sup>, средний объем сектора 583,3 см<sup>3</sup>). То есть, соотношение максимальных размеров удаленных секторов молочной железы с маркированным и немаркированным первичным очагом, составило 1:11, а средний размер резецируемых секторов – 1:3 ( $p=0,0001$ ). Таким образом, маркировка первичной опухоли приводит к существенной «минимизации» объема удаляемых тканей молочной железы, не нарушая при этом радикализм операции, способствуя достижению хороших косметических и эстетических результатов лечения, что несомненно благоприятно влияет на психологическое здоровье женщин и способствует их быстрейшему восстановлению.

Таким образом, при планировании неoadъювантной лекарственной терапии при первично-операбельном РМЖ необходимо помнить о маркировке первичной опухоли. Маркировка первичной опухоли и пораженных подмышечных лимфоузлов до проведения предоперационного лечения открывает широкие горизонты для дальнейшего совершенствования хирургического вмешательства.

#### 5.4 Клинические примеры

**Пример 1.** Пациентка Ю. 49 лет, диагноз: рак правой молочной железы cT2N1M0 II B стадия. При первичном обследовании в верхне-наружном квадранте правой молочной железы обнаружена плотная бугристая опухоль с нечеткими контурами до 5,5 см, в правой подмышечной области – увеличенные лимфоузлы до 2 см, плотные, подвижные. По данным ММГ и УЗИ: у границ верхних наружных квадрантов узловое образование с нечеткими контурами, тяжистой неправильной формы, размерами 4,9х3,3х3,9см. BIRADS 5 (рис. 23).

**Рисунок 23 а,б:** ММГ: визуализируется опухоль 4,9х3,3х3,9см с нечеткими контурами, неправильной формы; **в:** УЗИ исследование: вид первичной опухоли

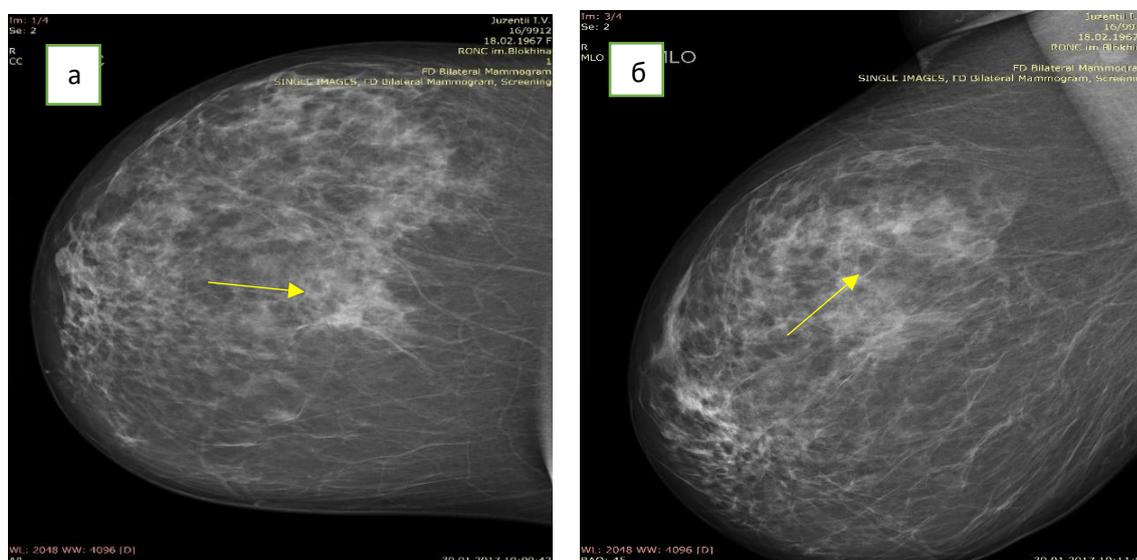


Выполнена core-биопсия опухоли под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: инфильтративный рак неспецифического типа, G3. ИГХ: ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 – 2+, Ki67- 70%. SISH исследование: амплификация гена HER2 не обнаружена (TNP). При медико-генетическом консультировании значимых герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2, CHEK2 не выявлено.

Проведен онкоконсилиум: принято решение на первом этапе лечения проведение предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим

лечением. Опухоль до начала проведения лекарственного лечения не была маркирована рентгеноконтрастным маркером. Больной проведено 6 курсов НАХТ в режиме: цисплатин 75мг/м<sup>2</sup>, 1 день лечения + паклитаксел 80мг/м<sup>2</sup> 1,8,15 дни, каждые 28 дней. Перенесла относительно удовлетворительно, с полным клинико-рентгенологическим ответом опухоли. При контрольном ММГ-исследовании: отмечается выраженная положительная динамика в виде полной регрессии опухоли. Заключение: Положительная динамика. BIRADS 6 правой молочной железы (рис 24).

**Рисунок 24 а,б:** контроль ММГ: полный ответ опухоли на лечение



Следующим этапом лечения пациентке выполнена операция в объеме радикальной резекции правой молочной железы со срочным гистологическим исследованием краев резекции. Техническими трудностями для онколога-хирурга стало определение точной локализации первичного опухолевого очага в молочной железе, и, поэтому, объем операции был расширен. При макроскопическом морфологическом исследовании в толще удаленного сектора был выявлен опухолевый узел звездчатой формы без четких границ до 1,0 см в диаметре. Микроскопическое исследование: опухолевый узел имеет строение инфильтративного рака неспецифического типа с обширными участками некроза в центре опухолевого узла, фиброзом по периферии и умеренно выраженными дистрофическими изменениями опухолевых клеток, что соответствует проявлению лечебного патоморфоза 2 степени (по Лавниковой). В 12

исследованных лимфоузлах реактивные изменения. ИГХ резидуальной опухоли подтвердил тройной негативный подтип опухоли (ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 – 1+, Ki67- 50%). В адьювантном режиме пациентка получила дополнительно химиотерапию по схеме AC 4 курса и дистанционную лучевую терапию на область оставшейся ткани правой молочной железы.

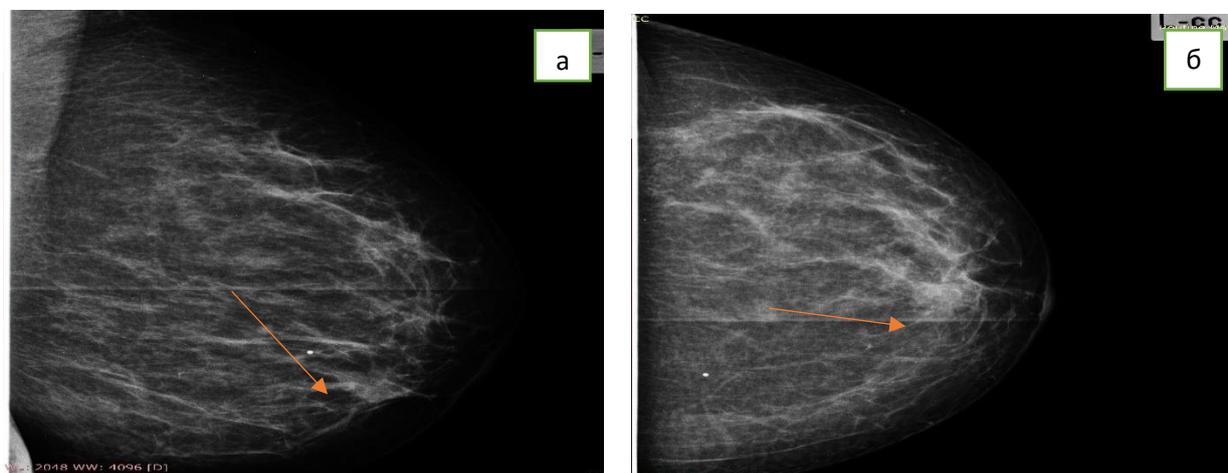
На фотографии представлен внешний вид больной через 6 месяцев после операции (рис. 25).

**Рисунок 25.** Вид молочных желез через 6 месяцев после операции



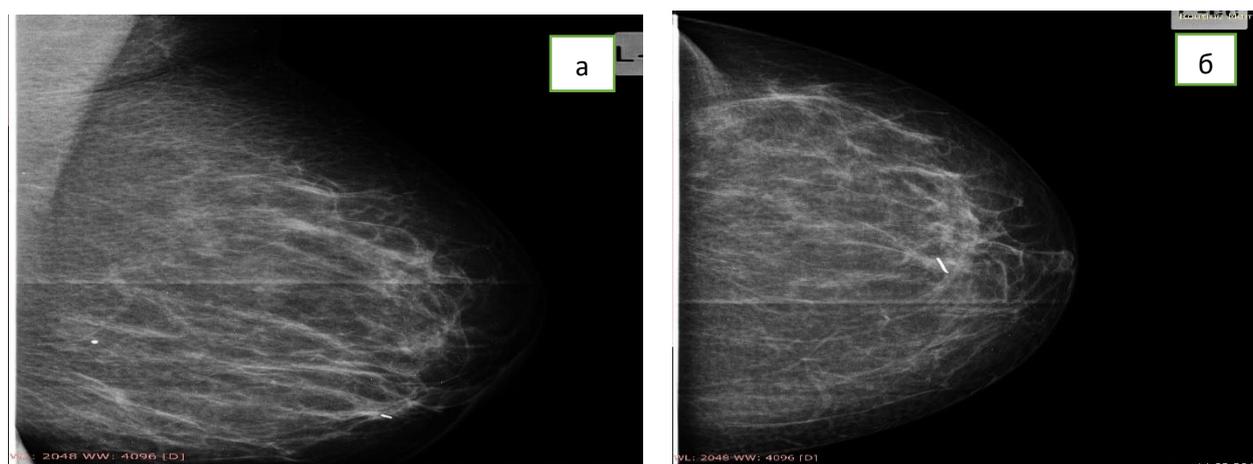
**Пример 2.** Больная Г. 41г., диагноз: рак левой молочной железы cT2N1M0 II B стадия. Клинически: на границе нижних квадрантов левой молочной железы определяется плотная с нечеткими контурами опухоль около 3,0 см, в левой подмышечной области – увеличенные лимфоузлы до 1,5 см. По ММГ и УЗИ: опухоль левой молочной железы 2,1x1,8x1,7см. BIRADS 5 (рис. 26).

**Рисунок 26 а,б:** ММГ: опухоль 2,1x1,8x1,7см с нечеткими контурами, неправильной формы



Выполнена core-биопсия опухоли: инвазивный рак неспецифического типа, G3. ИГХ: ER 8 баллов, PR 8 баллов, HER2 – 3+, Ki67- 95%, (люминальный В HER2+ подтип). Выполнена тонкоигольная биопсия увеличенного аксиллярного лимфоузла слева, при цитологическом исследовании верифицирован метастаз РМЖ. При генетическом исследовании: мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 не выявлено. Консультирована химиотерапевтом и онкологом-хирургом: рекомендовано на первом этапе проведение предоперационной химиотерапии. Непосредственно до начала проведения лекарственного лечения первичная опухоль была маркирована рентгеноконтрастным маркером (золотой) под контролем УЗИ, выполнен ММГ-контроль (рис. 27).

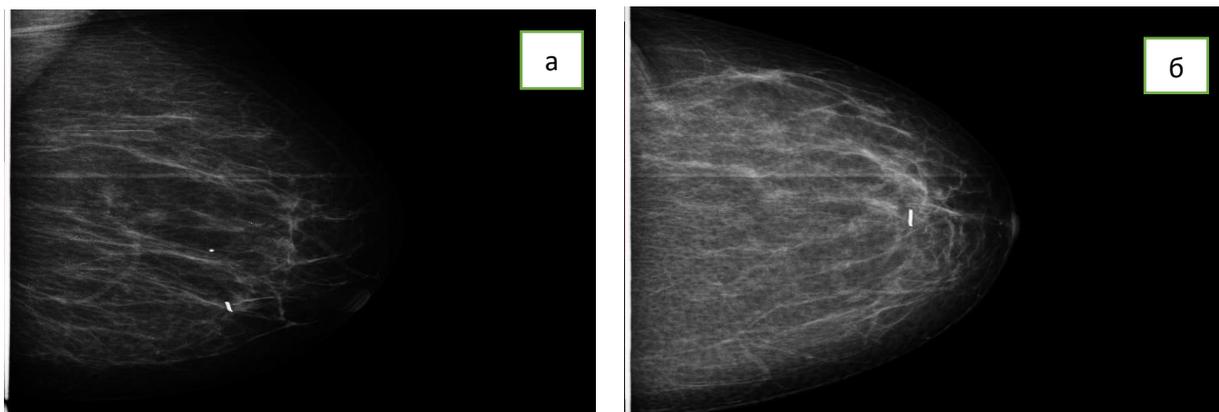
**Рисунок 27 а,б:** ММГ-контроль локализации маркера в опухоли



Пациентка получила 6 курсов НАХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5 + трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза), далее 6 мг/кг + пертузумаб 840 мг (нагрузочная доза), далее 420 мг, каждые 21 день.

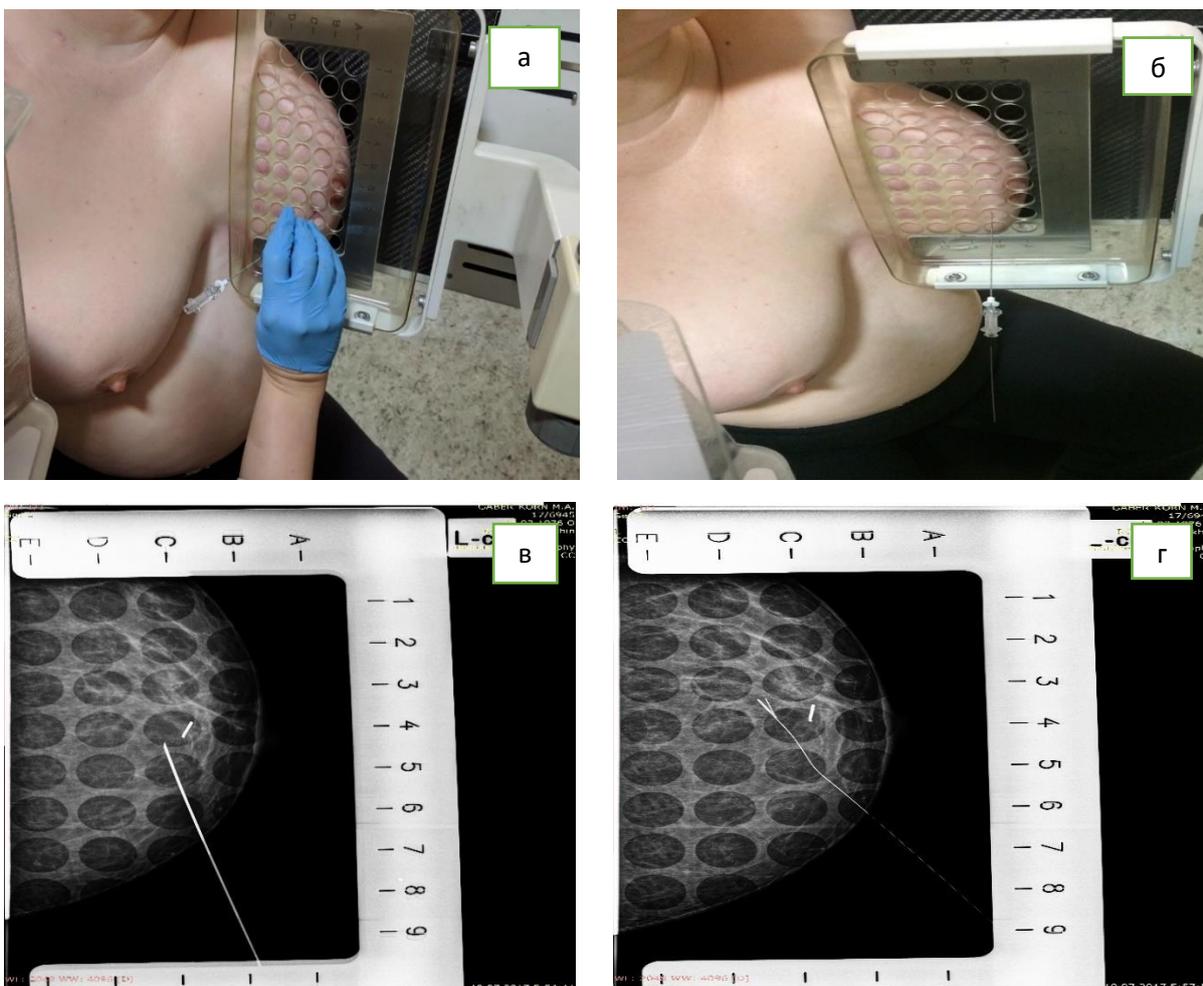
Перенесла относительно удовлетворительно с полным клинико-рентгенологическим ответом. При контрольном ММГ-исследовании: полный ответ опухоли на лечения, в зоне первоначально расположенной опухоли визуализируется рентгеноконтрастный маркер. Заключение: Положительная динамика. BIRADS VI левой молочной железы (рис. 28).

**Рисунок 28 а,б:** ММГ-контроль: полный клинико-рентгенологический ответ



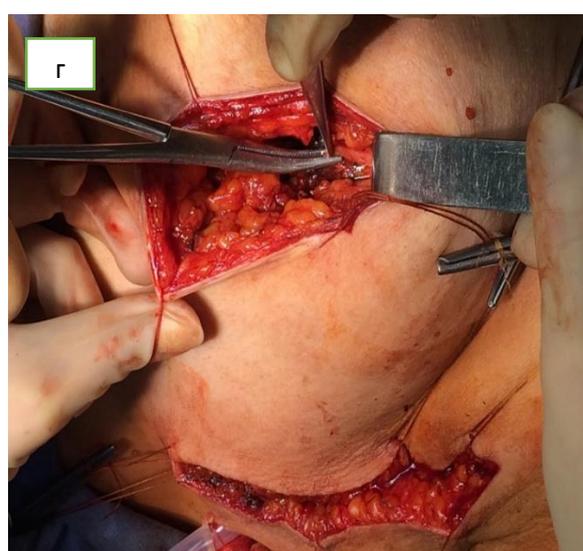
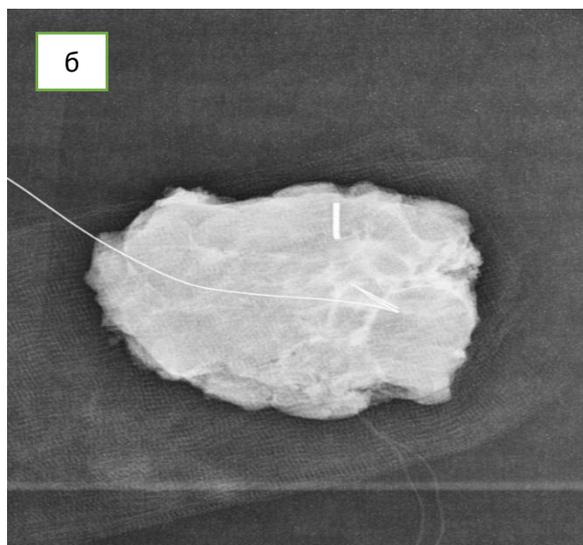
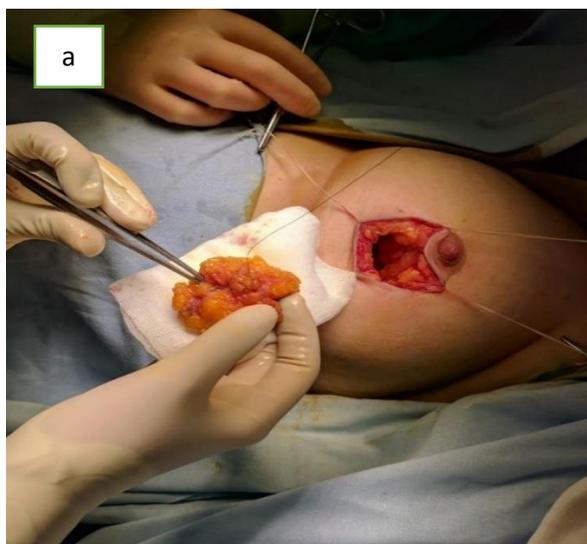
С учетом полного ответа опухоли на лечение, наличием маркера в зоне локализации первичной опухоли - решено проведение органосохраняющего хирургического этапа лечения.

**Рисунок 29 а,б:** предоперационная рентгенологическая разметка. Подведение якорной иглы к зоне маркера под контролем ММГ; **в,г:** рентгенологический контроль установки якорной иглы в зону маркера



Непосредственно перед операцией к зоне маркера под ММГ-контролем подведен металлический проводник (гарпун), для точного ориентира хирурга во время операции (рис. 29). Интраоперационно, выполнен рентгенологический контроль удаленного сектора, на подтверждение удаления исходной зоны расположения первичной опухоли, по наличию в нем маркера с подведенным к нему проводником (рис. 30)

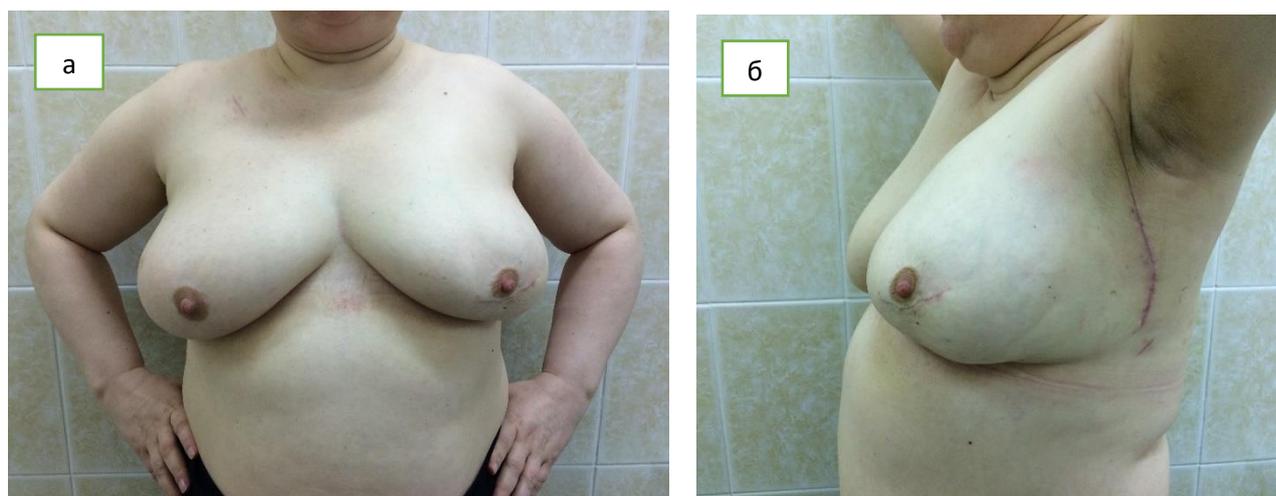
**Рисунок 30 а,б:** хирургический этап лечения. Вид операционной раны. Удаленный сектор молочной железы с якорной иглой. Рентгенологический контроль удаленного сектора; **в,г:** вид хирургической раны после аксиллярной лимфодиссекции. Клипирование «ложа» удаленной опухоли титановыми клипсами



Срочное морфологическое исследование подтвердило наличие «чистых» краев резекции. Ложе удаленной опухоли маркировано титановыми клипсами для подведения «буста» (рис. 30г). При микроскопическом исследовании опухолевого узла определяются лишь очаги фиброза со скоплениями ксантомных клеток, гемосидерофагов с перифокальной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, что соответствует полному лечебному патоморфозу первичной опухоли (4 степень по Лавниковой). В 1 лимфатическом узле из 15 – определен метастаз инвазивного рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза 2 степени.

В адьювантном режиме пациентке проведена лучевая терапия на сохранную ткань левой молочной железы, зоны лимфооттока и с подведением «буста» на ложе удаленной опухоли, продолжено введение трастузумаба в поддерживающей дозе 6 мг/кг, каждые 21 день, до 1 года, рекомендована эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сут. в течении 5 лет (с последующим решением вопроса о продлении до 10 лет, либо переключением на ингибиторы ароматазы). На фотографиях представлен внешний вид больной через 6 месяцев после операции (рис. 31).

**Рисунок 31 а,б:** внешний вид больной через 6 месяцев после хирургического лечения



Таким образом, клинические примеры наглядно демонстрируют практическую ценность маркировки первичной опухоли в мониторинге ответа опухоли на проводимую терапию, выборе объема операции и в эстетических результатах хирургического лечения.

## ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

### 6.1 Показатели выживаемости у больных получивших неоадьювантную лекарственную терапию

В анализ отдаленных результатов лечения включены больные, период наблюдения за которыми составил 24 месяца и более, и пациентки с ранее зарегистрированным прогрессированием основного заболевания. В анализ выживаемости включено 169 (79,3%) исследуемых женщин, период наблюдения за которыми составил от 14 до 151 месяцев (медиана наблюдения -36 месяцев). Показатели 5 и 10 - летней ОВ составили  $90,4 \pm 2,9$  и  $78,9 \pm 5,1\%$ ; 5 и 10 летняя БРВ -  $81,8 \pm 3,8$  и  $72,2 \pm 5,3\%$ , соответственно (табл. 24).

Частота прогрессирования, в зависимости от периода лечения следующая: в период 2004-07гг.- 10 (5,9%) наблюдений, 2008-10гг. - 9 (5,3%), 2011-13гг. - 5 (3,0%) и в период 2014-15гг.- 4 (2,4%) случаев, таким образом, отмечается тенденция к снижению частоты прогрессирования заболевания. Так, при динамическом наблюдении прогрессирование заболевания в виде локальных, регионарных и/или отдаленных метастазов диагностировано в 28 (16,6%) случаях, время до прогрессирования составило 6-94 месяцев (медиана до прогрессирования-24 месяца). Локальный рецидив отмечен только в 2 (1,2%) случаях, регионарное лимфогенное прогрессирование всего в 1 (0,6%) наблюдении и отдаленные гематогенные метастазы в 25 (14,8%). Отдаленные метастазы чаще локализовались в печени (21,7%), в легких (34,8%), в виде полиорганного метастатического поражения - в (26,1%) наблюдениях, реже зафиксированы солитарные МТС в кости (8,7%), в головной мозг (4,3%) и яичники (4,3%). В течение периода наблюдения умерло 17 (10,1%) больных по причине прогрессирования РМЖ.

**Таблица 24. Показатели выживаемости больных**

<b>Выживаемость</b>	<b>Показатели</b>
<b>Число больных</b>	<b>169</b>
Время до прогрессирования диапазон	6 – 94

Медиана до прогрессирования БРВ, %	24
2-летняя	92,3±2,1
3-летняя	88,6±2,6
5-летняя	81,8±3,8
7-летняя	78,6±4,3
10-летняя	72,2±5,3
Период наблюдения, диапазон	14-151
Медиана наблюдения	36
ОВ, %	
2-летняя	98,2±1,0
3-летняя	93,1±2,3
5-летняя	90,4±2,9
7-летняя	85,3±4,0
10-летняя	78,9±5,1

Например, отдаленные результаты исследования EORTC 10902 (European Organization Research and Treatment of Cancer) демонстрируют 4-летнюю ОВ и БРВ 82 и 65% среди больных РМЖ T1c-T3,T4bN0-1M0 стадий (без учета биологических подтипов) получивших НАХТ (4 FEC); или другое исследование NSABP B-27, в котором больные РМЖ T1-3N0-2M0 стадий с проведенной НАХТ в режимах AC и AC+T достигли 5-летней БРВ 67,7 и 71,1%; но согласно данным нашего исследования, при проведении современной предоперационной системной терапии у больных первично-операбельным РМЖ достигаются 5-летние показатели ОВ и БРВ 90,4 и 81,8%. Таким образом, проведенное нами исследование, демонстрирует высокие отдаленные результаты. Так, возврат болезни в виде локо-регионарного либо отдаленного прогрессирования РМЖ наблюдается в среднем через 2-3 года после лечения.

## 6.2 Факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения

Для выявления факторов, влияющих на ОВ и БРВ РМЖ, мы провели регрессионный анализ по Коксу, который свидетельствует что прогностическими факторами ОВ являются клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение ( $p=0,014$ ), биологические подтипы РМЖ ( $p=0,085$ ), TNM-статус ( $p=0,074$ ), стадия заболевания ( $p=0,074$ ) и белок p53 ( $p=0,075$ ) (табл. 25).

**Таблица 25. Факторы, влияющие на общую выживаемость**

Фактор	P	HR	95% CI	
Возраст больных	0,181	0,575	0,255	1,295
Функция яичников	0,487	0,814	0,456	1,454
Периоды лечения	0,102	0,645	0,381	1,092
<b>TNM -статус</b>	<b>0,074</b>	<b>1,486</b>	<b>0,963</b>	<b>2,295</b>
<b>Стадия заболевания</b>	<b>0,074</b>	<b>1,956</b>	<b>0,936</b>	<b>4,088</b>
Морфологический тип	0,861	0,965	0,649	1,436
Степень дифференцировки	0,620	1,290	0,471	3,537
HER2 –статус	0,126	0,186	0,022	1,605
Ki-67	0,773	0,806	0,186	3,495
ER	0,415	0,638	0,217	1,880
PR	0,537	0,720	0,253	2,045
<b>Биологический подтип</b>	<b>0,085</b>	<b>1,363</b>	<b>0,959</b>	<b>1,938</b>
Вариант лечения: химиотерапия/гормонотерапия	1,000	0,000	0,000	
схемы НАХТ	0,938	1,019	0,628	1,656
НАХТ (полный курс/ расщепленный)	0,366	1,714	0,533	5,511
<b>Клинико-рентгенологический ответ опухоли на предоперационную системную терапию</b>	<b>0,014</b>	3,434	1,290	9,140
Вариант хирургического лечения	0,188	2,312	0,664	8,048
pCR первичной опухоли (да/нет)	1,000	0,000	0,000	
Степени лекарственного патоморфоза первичной опухоли	0,268	0,573	0,214	1,533
pCR МТС л/узлах (да/нет)	0,522	0,414	0,028	6,161
Степени лекарственного патоморфоза МТС л/узлах	0,319	0,485	0,117	2,016
Наличие генетических мутаций	0,368	2,921	0,283	30,105
<b>p53</b>	<b>0,075</b>	<b>3,626</b>	<b>0,877</b>	<b>15,00</b>

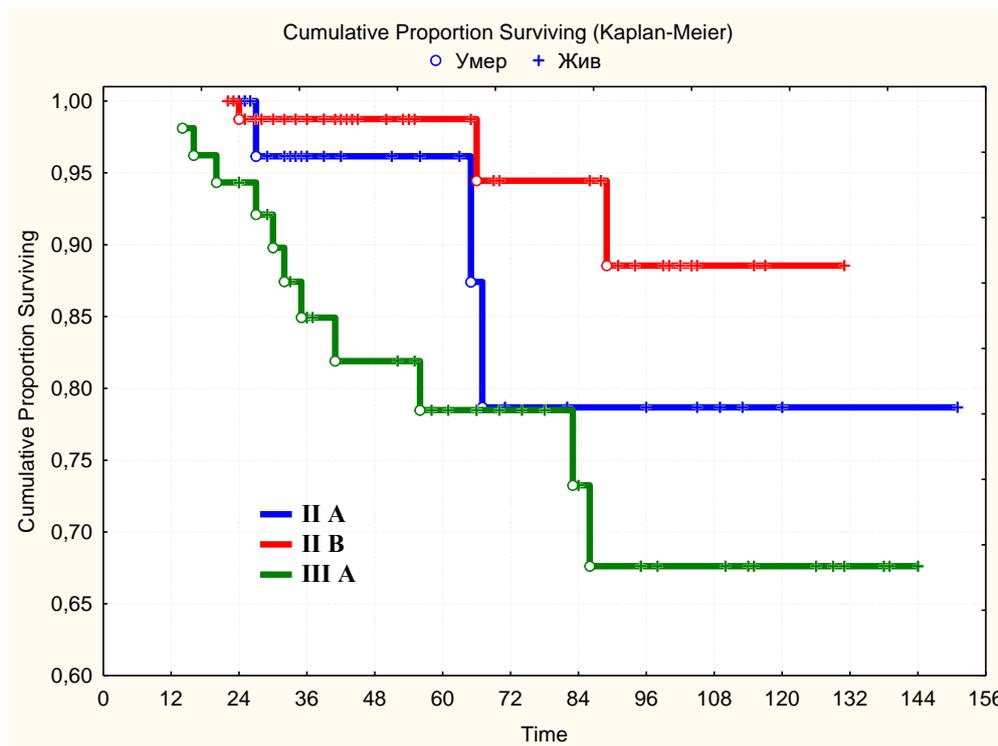
Прогностическими факторами БРВ являются биологические подтипы РМЖ ( $p=0,021$ ), количество проведенных курсов НАХТ ( $p=0,010$ ), клинико-рентгенологический ответ опухоли на лечение ( $p=0,013$ ), HER2 – статус ( $p=0,088$ ), pCR ( $p=0,063$ ) и экспрессия белка p53 ( $p=0,098$ ) (табл. 26).

**Таблица 26. Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования**

Фактор	P	HR	95% CI	
Возраст больных	0,575	0,846	0,472	1,517
Функция яичников	0,513	0,866	0,563	1,332
Периоды лечения	0,126	0,762	0,538	1,079
TNM -статус	0,133	1,279	0,928	1,763
Стадия заболевания	0,233	1,390	0,809	2,389
Морфологический тип	0,389	1,126	0,860	1,475
Степень дифференцировки опухоли	0,949	1,025	0,479	2,191
<b>HER2 –статус</b>	<b>0,088</b>	<b>0,281</b>	<b>0,065</b>	<b>1,205</b>
Ki-67	0,987	1,011	0,254	4,024
ER	0,427	0,710	0,304	1,654
PR	0,629	0,816	0,357	1,863
<b>Биологический подтип</b>	<b>0,021</b>	<b>1,383</b>	<b>1,049</b>	<b>1,822</b>
Вариант лечения: химиотерапия/гормонотерапия	1,000	0,000	0,000	
схемы НАХТ	0,477	0,869	0,590	1,280
<b>НАХТ (полный курс/ расщепленный)</b>	<b>0,010</b>	<b>3,649</b>	<b>1,355</b>	<b>9,824</b>
<b>Клинико-рентгенологический ответ опухоли на предоперационную лекарственную терапию</b>	<b>0,013</b>	<b>3,059</b>	<b>1,265</b>	<b>7,398</b>
Вид хирургического лечения	0,106	2,221	0,844	5,845
pCR первичной опухоли (да/нет)	1,000	0,000	0,000	
<b>Степени лекарственного патоморфоза первичной опухоли</b>	<b>0,063</b>	<b>0,488</b>	<b>0,229</b>	<b>1,038</b>
pCR МТС л/узлах (да/нет)	0,262	0,239	0,020	2,915
<b>Степени лекарственного патоморфоза МТС л/узлах</b>	0,241	0,526	0,180	1,539
Наличие генетических мутаций	0,681	1,789	0,111	28,722
<b>p53</b>	<b>0,098</b>	<b>2,559</b>	<b>0,840</b>	<b>7,799</b>

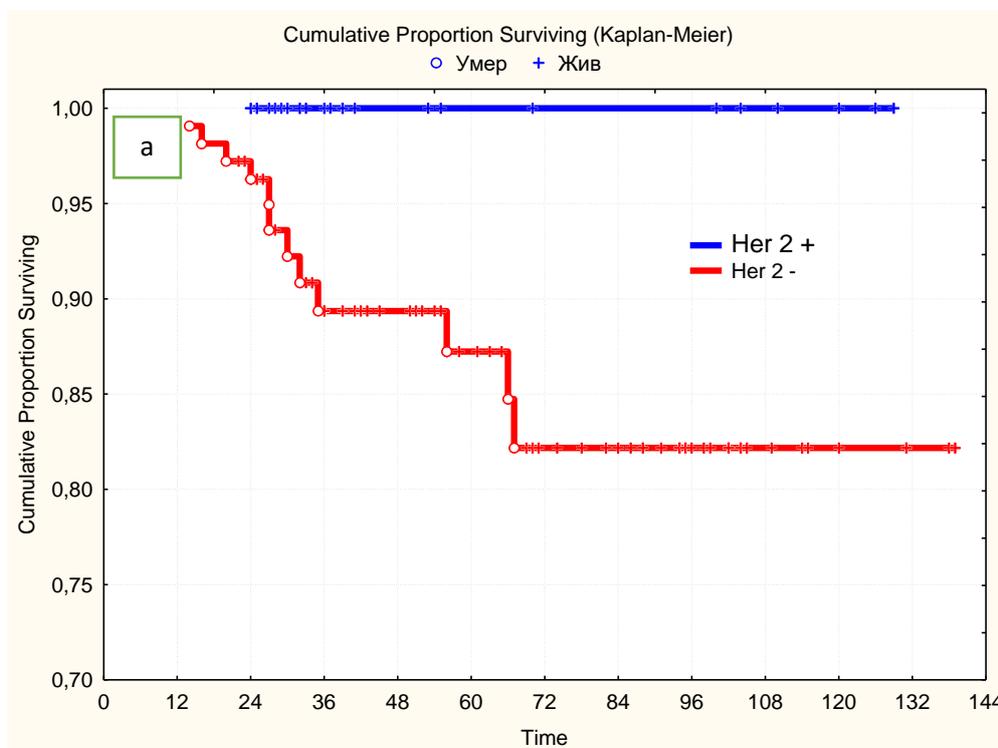
Более высокие показатели 5 и 10 – летней ОВ отмечены при IIA и IIB стадиях заболевания, по сравнению с IIIA стадией (5-летняя: 96,2 и 98,8 vs 78,5%; 10-летняя: 78,7 и 88,6 vs 67,6%), (p=0,074, рис. 32). Таким образом, сохраняются общепринятая тенденции о лучшем прогнозе ранних стадий заболевания.

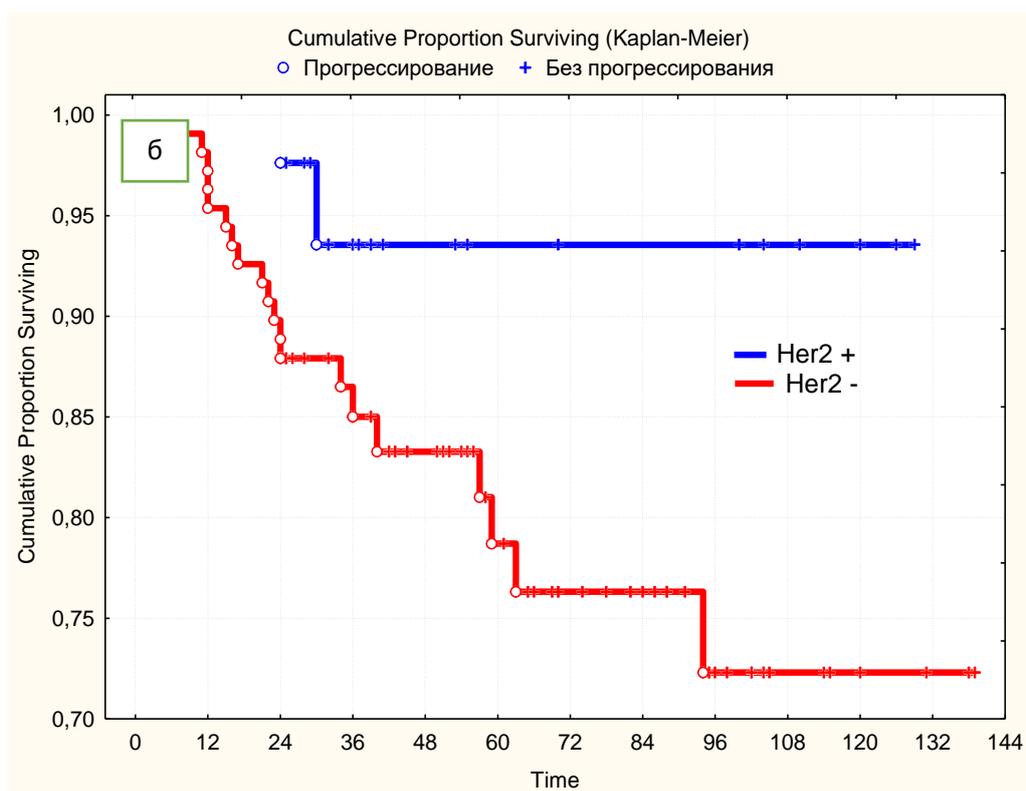
**Рисунок 32. Кривая ОВ в зависимости от стадии заболевания**



Исследование демонстрирует лучшие отдаленные результаты среди HER2+ РМЖ, относительно HER2- фенотипа (рис. 80, 81).

**Рисунок 33 а, б: кривые ОВ и БРВ в зависимости от HER2-статуса**

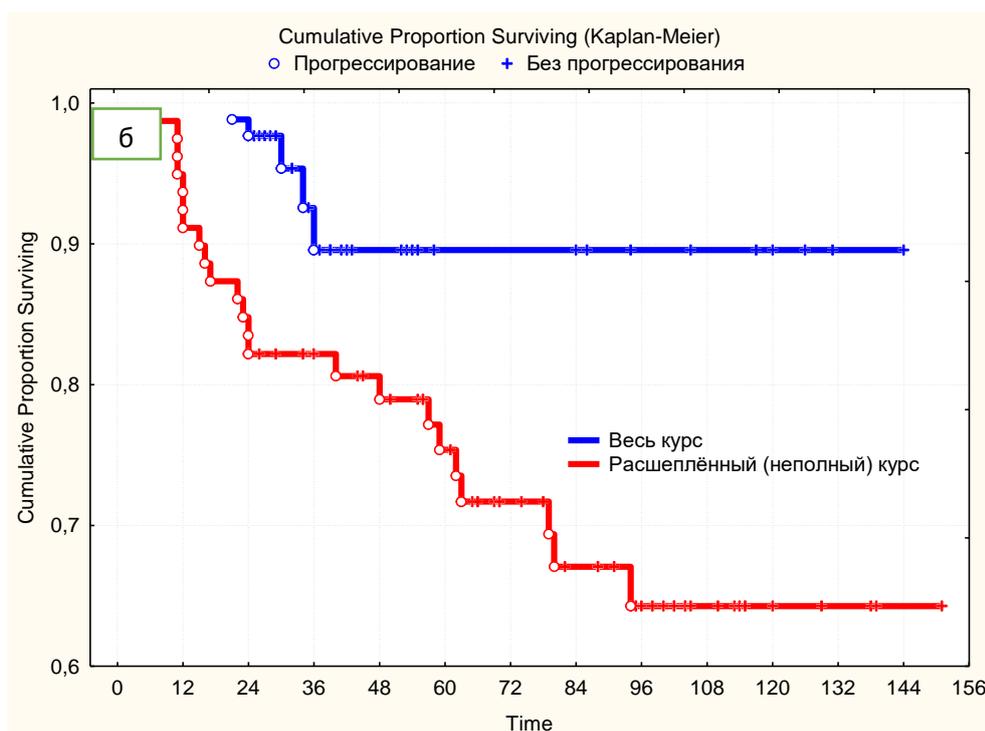
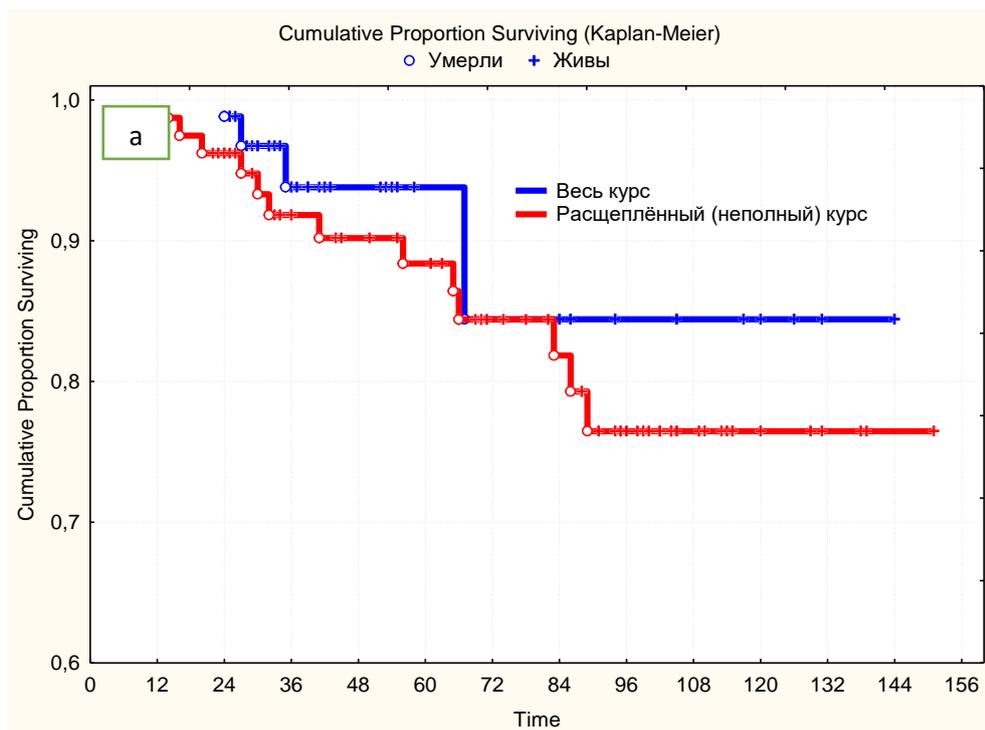




То есть за счет современных возможностей лекарственной терапии, а именно – подключение к неоадьювантным схемам химиотерапии таргетных агентов (трастузумаб, двойная таргетная блокада: трастузумаб + пертузумаб), позволяет добиться высоких отдаленных показателей ОВ и БРВ, и, способствует переводу больных HER2+ РМЖ из категории агрессивных подтипов в группу «благоприятного прогноза».

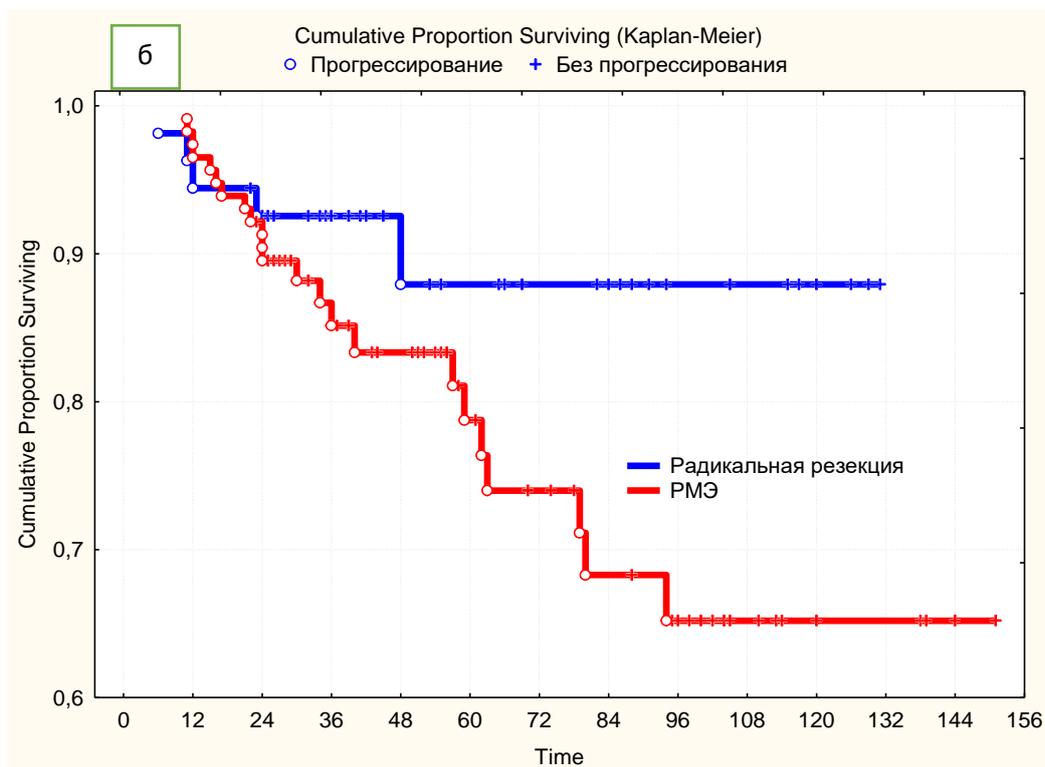
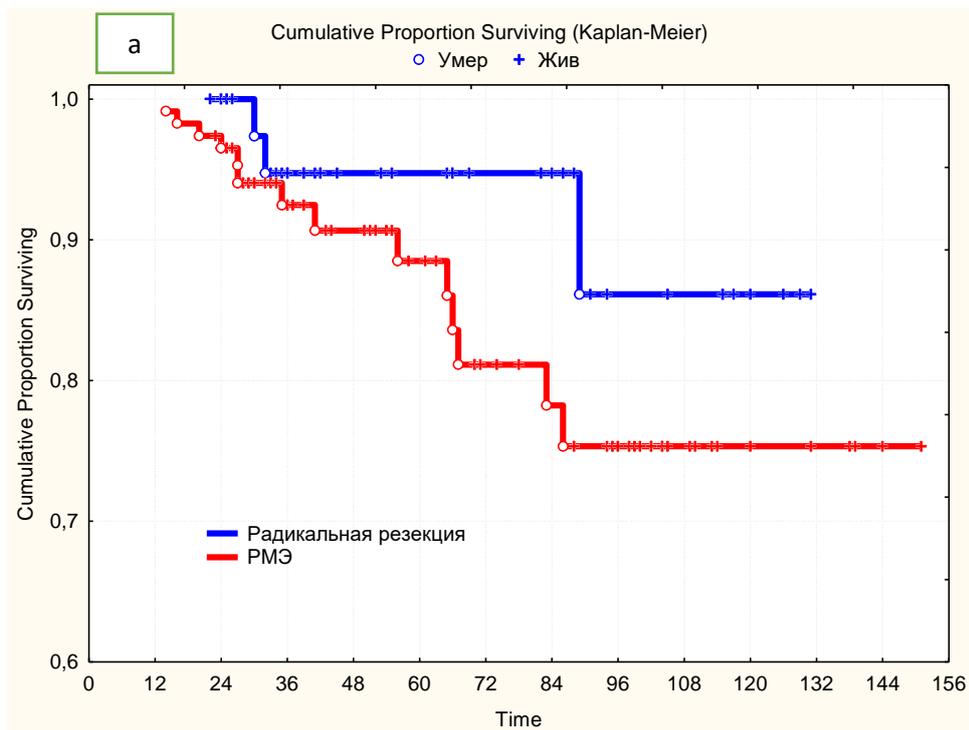
При анализе отдаленных результатов в зависимости от количества проведенных курсов НАХТ, лучшие показатели БРВ достигнуты при проведении полного курса (86(52%)): частота прогрессирования значительно меньше по сравнению с больными (79(48%)) получившими расщепленный курс химиотерапии (5,8 vs 29,1%), ( $p=0,001$ ). Расщепленный курс - когда часть циклов химиотерапии проведена на предоперационном этапе, другая часть – в адьювантном периоде.

**Рисунок 34 а,б: кривые ОВ и БРВ в зависимости от количества курсов НАХТ**



Смертность среди больных, получивших полный курс лечения, была значительно ниже, по сравнению с пациентами, получившими расщепленный курс лекарственной терапии (4,7 vs 16,5%), ( $p=0,012$ ). Так, 5-летняя БРВ при проведении полного курса НАХТ составила  $89,6 \pm 4,8\%$  против  $75,4 \pm 5,1$  при проведении расщепленного курса, а 10-летняя БРВ  $89,6 \pm 4,8$  vs  $64,3 \pm 6,4\%$ . Различия между группами достоверные, ( $p=0,010$ , рис. 34).

**Рисунок 35 а,б: кривые ОБ и БРВ в зависимости от варианта хирургического лечения**



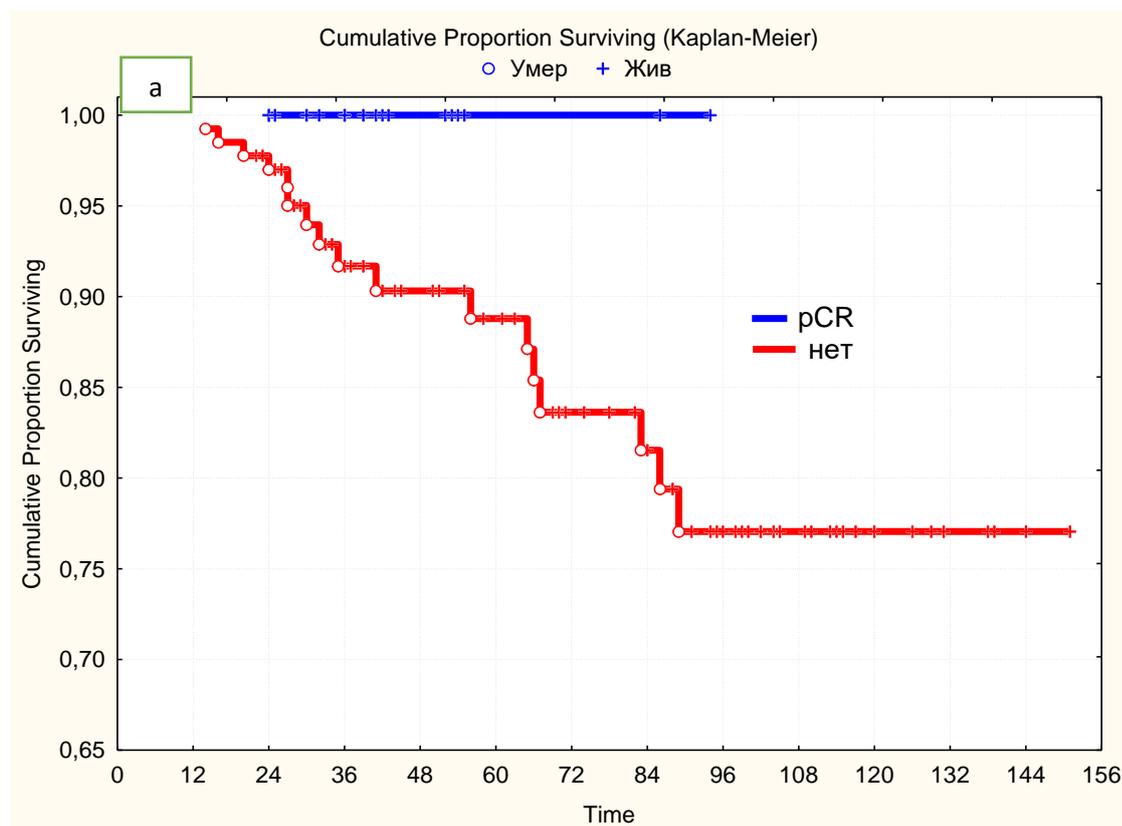
При анализе отдаленных результатов лечения в зависимости от варианта хирургической тактики, преимущество имеют больные с проведенным органосохраняющим лечением, что связано с проведением данной когорте больных дистанционной лучевой терапией на область сохранной молочной железы

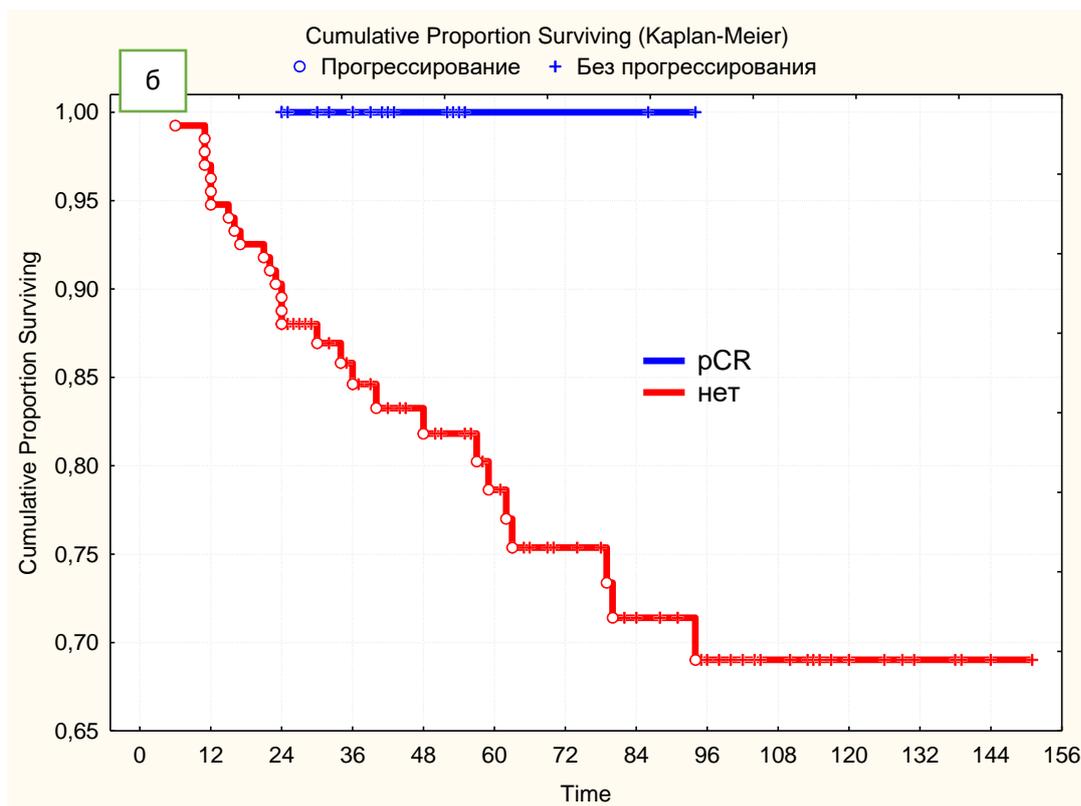
с зонами лимфооттока. Тем самым доказывается необходимость комплексного лечения РМЖ (рис. 35).

Согласно результатам исследования, при достижении pCR первичной опухоли (35 (21%)) отмечены лучшие отдаленные результаты лечения по сравнению с остаточными карциномами (134 (79%)): при достижении pCR в первичной опухоли не выявлено ни одного случая прогрессирования РМЖ, в то время как при наличии остаточной опухоли - частота прогрессирования составила 20,9% ( $p=0,001$ ). Смертность от прогрессирования основного заболевания в группе больных с остаточными карциномами достигла 12,7%, а при достижении pCR – равна нулю ( $p=0,015$ ). Так, БРВ при достижении pCR первичной карциномы, за 8-летний период наблюдения составила 100%.

В случаях с неполным лечебным патоморфозом 5-летняя БРВ составила  $78,6 \pm 4,4\%$ , 7-летняя –  $75,4 \pm 4,6\%$  и 10-летняя –  $69,0 \pm 5,5\%$ . Различия между группами достоверны,  $p=0,021$  (рис. 36).

**Рисунок 36 а,б: кривые ОВ и БРВ в зависимости от достижения pCR**





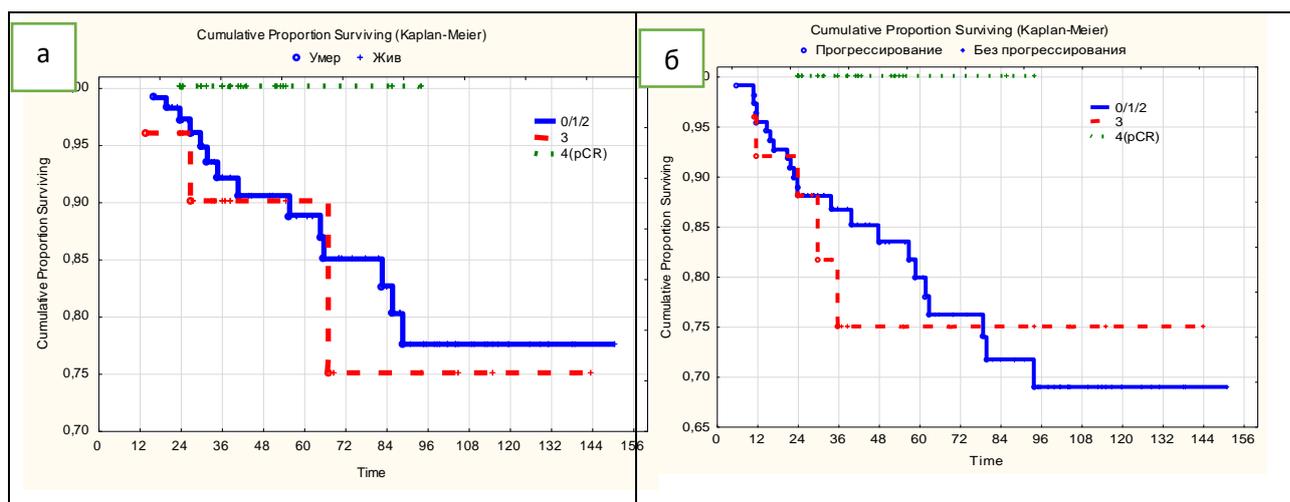
При детальном анализе обнаружены схожие отдаленные результаты при достижении выраженного ответа опухоли на лечение (3 степень лечебного патоморфоза) и слабым ответом опухоли на лечение (0,1,2 степени): прогрессирование отмечено в 21,1 и 20,0% наблюдений, смертность в 12,8 и 12,0% ( $p > 0,05$ ). Но в отношении pCR, отмечены достоверные различия в выживаемости ( $p < 0,05$ , табл. 27, рис. 37). Таким образом, 3 степень лечебного патоморфоза не демонстрирует выигрыш в отдаленных результатах, в отношении со слабым ответом опухоли на лечение. Но, достижение полного лекарственного патоморфоза (pCR, 4 степень по Лавниковой) является предиктором хороших отдаленных показателей – высоких показателей ОВ и БРВ.

**Таблица 27. Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от степени достижения лекарственного патоморфоза в первичной опухоли**

Отдаленные результаты	степень лекарственного патоморфоза (по Лавниковой)		
	0,1,2 (n=109)	3 (n=25)	4 (pCR) (n=35)
<b>Общая выживаемость (%±δ)</b>			
<b>2-летняя</b>	97,2±1,6	96,0±3,9	100

<b>3-летняя</b>	92,0±2,9	90,0±6,9	100
<b>5-летняя</b>	88,8±3,6	90,0±6,9	100
<b>7-летняя</b>	85,0±4,4	75,0±14,8	100
<b>10-летняя</b>	77,5±5,7	75,0±14,8	-
<b>Выживаемость без признаков прогрессирования РМЖ (%±δ)</b>			
<b>2-летняя</b>	89,0±3,0	88,0±6,5	100
<b>3-летняя</b>	86,7±3,4	74,9±10,2	100
<b>5-летняя</b>	79,9±4,5	74,9±10,2	100
<b>7-летняя</b>	76,2±5,0	74,9±10,2	100
<b>10-летняя</b>	68,9±6,0	74,9±10,2	-

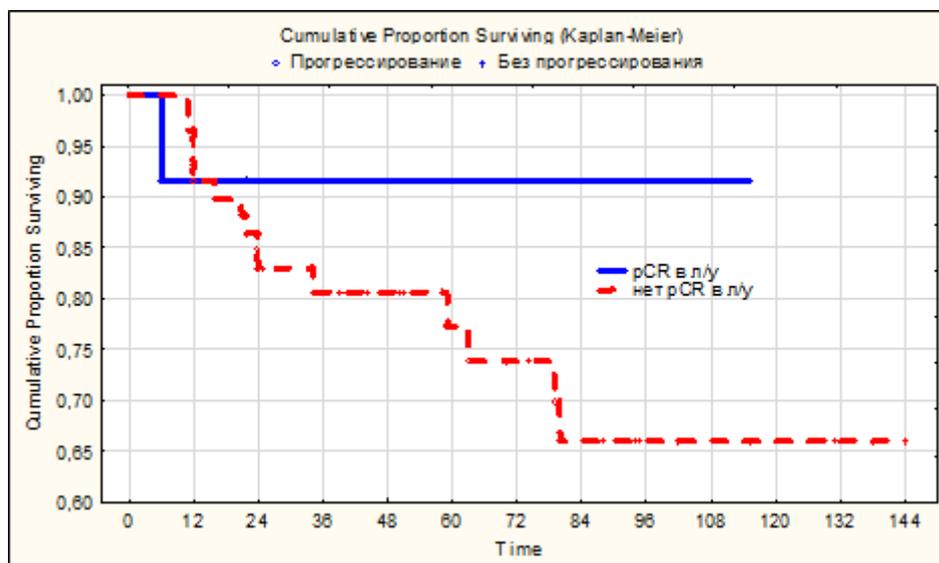
**Рисунок 37 а,б: кривые ОВ и БРВ в зависимости от степени лекарственного патоморфоза**



Проведен анализ отдаленных результатов в зависимости от достижения лечебного патоморфоза в пораженных аксиллярных лимфоузлах: при достижении pCR в лимфоузлах (12 (17%)) прогрессирование зарегистрировано в 8,3% наблюдений, в то время как при наличии остаточной опухоли (59 (83%) в лимфоузлах частота прогрессирования составила 25,4% случаев. Смертность от прогрессирования РМЖ также ниже при достижении pCR в лимфоузлах (8,3 vs 17,0%). Так, показатели 5 и 7-летней БРВ при pCR в лимфоузлах составила 91,7±8,0%, а без pCR – 5-летняя БРВ составила 77,2±6,1% и 7-летняя БРВ -

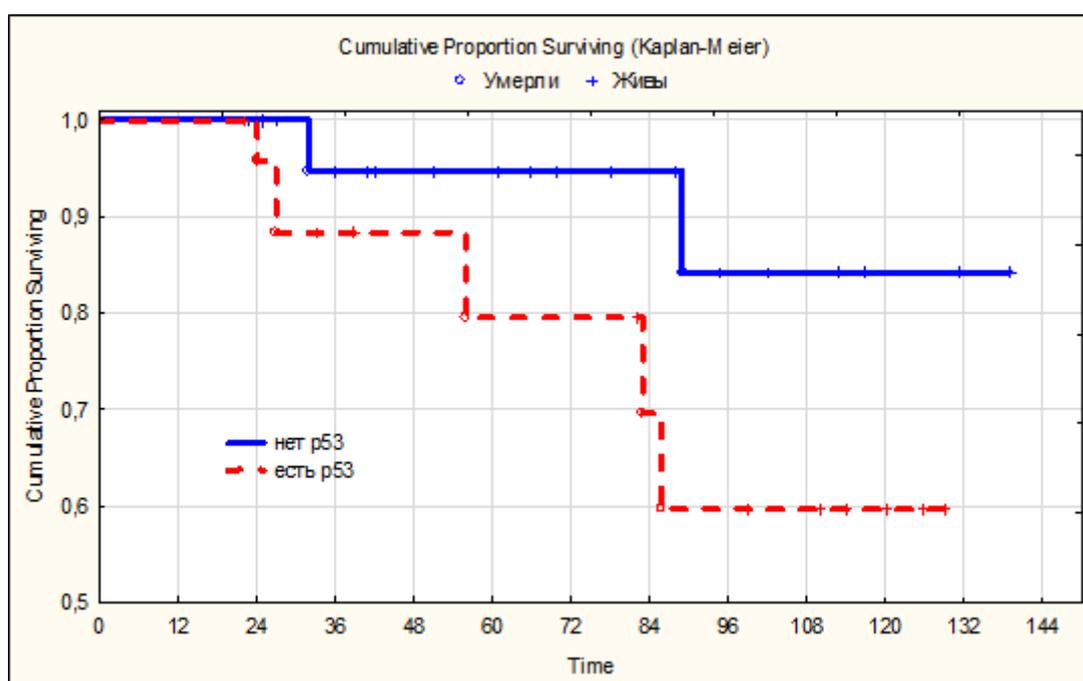
73,9±6,7% (рис. 90). Полученные данные не достоверные ( $p>0,05$ ) по причине небольших групп сравнения.

**Рисунок 38. Кривая БРВ в зависимости от pCR в МТС лимфоузлах**



При анализе отдаленных результатов в зависимости от экспрессии белка p53 отмечены лучшие отдаленные результаты при гипоэкспрессии (40 (61,5%)) по сравнению с (25 (38,5%)) гиперэкспрессией белка p53: прогрессирование чаще отмечено у больных с гиперэкспрессией p53: 28 vs 10% ( $p=0,065$ ), смертность от прогрессирования РМЖ также чаще зафиксирована в группе с гиперэкспрессией p53 в опухоли: 20 vs 5% ( $p=0,07$ ).

**Рисунок 39. Кривая ОВ в зависимости от экспрессии маркера апоптоза p53**



Показатели ОВ в течении первых 2 лет наблюдения – одинаковые (95-100% больных достигают 2 летнего периода наблюдения), далее показатели выживаемости выше при гипоэкспрессии белка p53 (5 летняя ОВ в группах с гипо- и гиперэкспрессией белка составили 94,7±5,1 vs 79,6±11,1% и 10-летняя ОВ 84,2±10,9 vs 59,7±14,7%), (p=0,088, рис.39). Таким образом, гиперэкспрессия p53 свидетельствует об агрессивности течения РМЖ и плохом прогнозе заболевания.

### 6.3 Отдаленные результаты лечения при различных биологических фенотипах рака молочной железы

При анализе отдаленных результатов лечения первично-операбельного РМЖ при использовании неоадьювантной лекарственной терапии в зависимости от биологических подтипов выявлено что худшие результаты демонстрируют ТНР и люминальный В HER2-: частота прогрессирования при ТНР составила 29,4% (n=10) и при люминальном В HER2- 18,3% (n=13), время до прогрессирования заболевания - 30,4±24,0 и 33,2±24,9 месяцев. При HER2+ подтипах (люминальном и нелюминальном) отмечается одинаковая частота прогрессирования – до 10%. При люминальном А подтипе не зарегистрировано ни одного случая прогрессирования заболевания (табл. 26). Смертность от прогрессирования РМЖ чаще отмечена при ТНР (17,7% (n=6)) и люминальном В HER2- РМЖ (11,3% (n=8)), реже при HER2+ РМЖ (до 5%) и не выявлено ни одного случая при люминальном А подтипе (p<0,05), (табл. 28).

**Таблица 28. Отдаленные результаты лечения при различных биологических подтипах РМЖ**

Отдаленные результаты	Подтипы РМЖ: 1-люминальный А; 2- люминальный В HER2-; 3- люминальный В HER2+; 4- нелюминальный HER2+; 5 – ТНР									
	1 (n=15)		2 (n=71)		3 (n=26)		4 (n=20)		5 (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смертность	-	-	8	11,3	1	3,9	1	5,0	6	17,7
Прогрессирование РМЖ	-	-	13	18,3	2	7,7	2	10	10	29,4*+

<b>Время до прогрессирования, мес</b>	-		33,2±24,9		46,0±22,6		52,0±39,6		30,4±24,0	
<b>Локальный рецидив</b>	-	-	2	2,8	-	-	-	-	-	-
<b>Регионарный метастаз</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,9
<b>Отдаленные метастазы</b>	-	-	11	15,5	2	7,7	2	10,0	9	26,5*

При люминальном А РМЖ достигнуты высокие отдаленные результаты лечения – 10 - летняя ОВ и БРВ больных составила 100%. Полученные данные, что при люминальном А подтипе не достигнуто ни одного случая pCR первичной опухоли, но показатели 10-летней выживаемости равны 100%, свидетельствует о благоприятном течении и хорошем прогнозе при первично-операбельном РМЖ люминального А подтипа.

При люминальном В HER2- подтипе практически все больные достигают 2-летнего периода наблюдения (97,2 ±2,0%), но уже с 3-года наблюдения - показатели ОВ снижаются (91,9%±3,5), а 5 и 10 летнему периоду достигают 88,8 и 82,1% (медиана не достигнута). Показатели БРВ к 2 летнему периоду наблюдения составляют 90,1±3,5%, 5-летнего периода без прогрессирования достигают 80,7%±5,6, а 10 летнего периода - 72,0%±7,9 (медиана не достигнута). Так, люминальный В HER2- фенотип показывает самые неоднозначные результаты лечения: частота достижения pCR опухоли на предоперационную системную терапию незначительная (10%), частота прогрессирования заболевания высокая (18,3%), но отдаленные результаты высокие (5 и 10 летней общей выживаемости достигли 88,8 и 82,1% наблюдений, 5 и 10- летняя БРВ достигнута 80,7 и 72,0%).

При люминальном В HER2+ РМЖ в 100% случаях достигнут 5-летний период наблюдения, а 10-летняя выживаемость равна 83,3±15,2% (медиана не достигнута). В 100% наблюдений достигнут 2-летний безрецидивный период, 5-летнего – 94,1±5,7%, а 10-летняя БРВ составила 78,4±15,1% (медиана не достигнута).

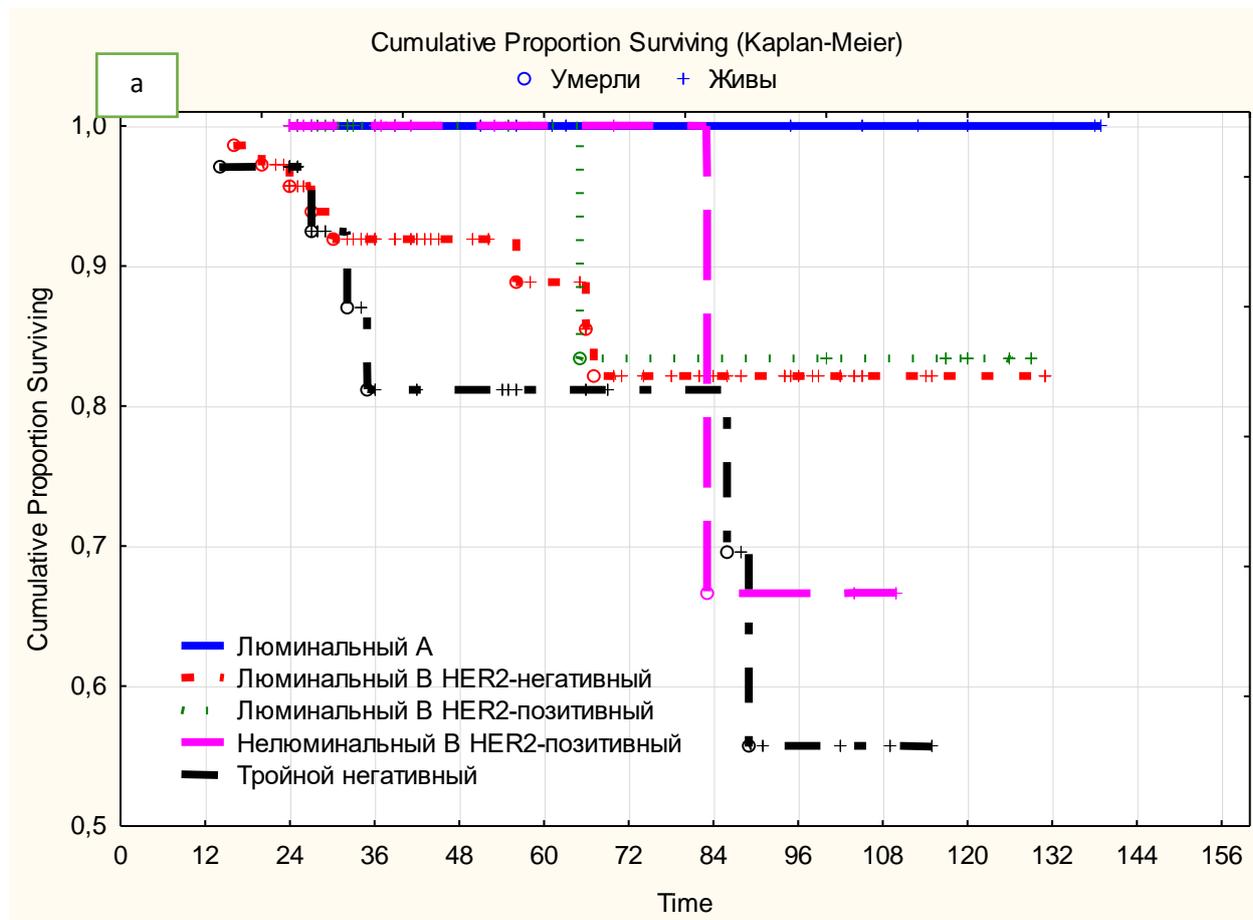
При нелюминальном HER2+ подтипе все женщины достигли 7-летней ОВ (100%), а 10-летней только 66,7±27,2% (медиана не достигнута). Выживаемость без прогрессирования в течение 7-летнего периода наблюдения составила 95,0±4,9%.

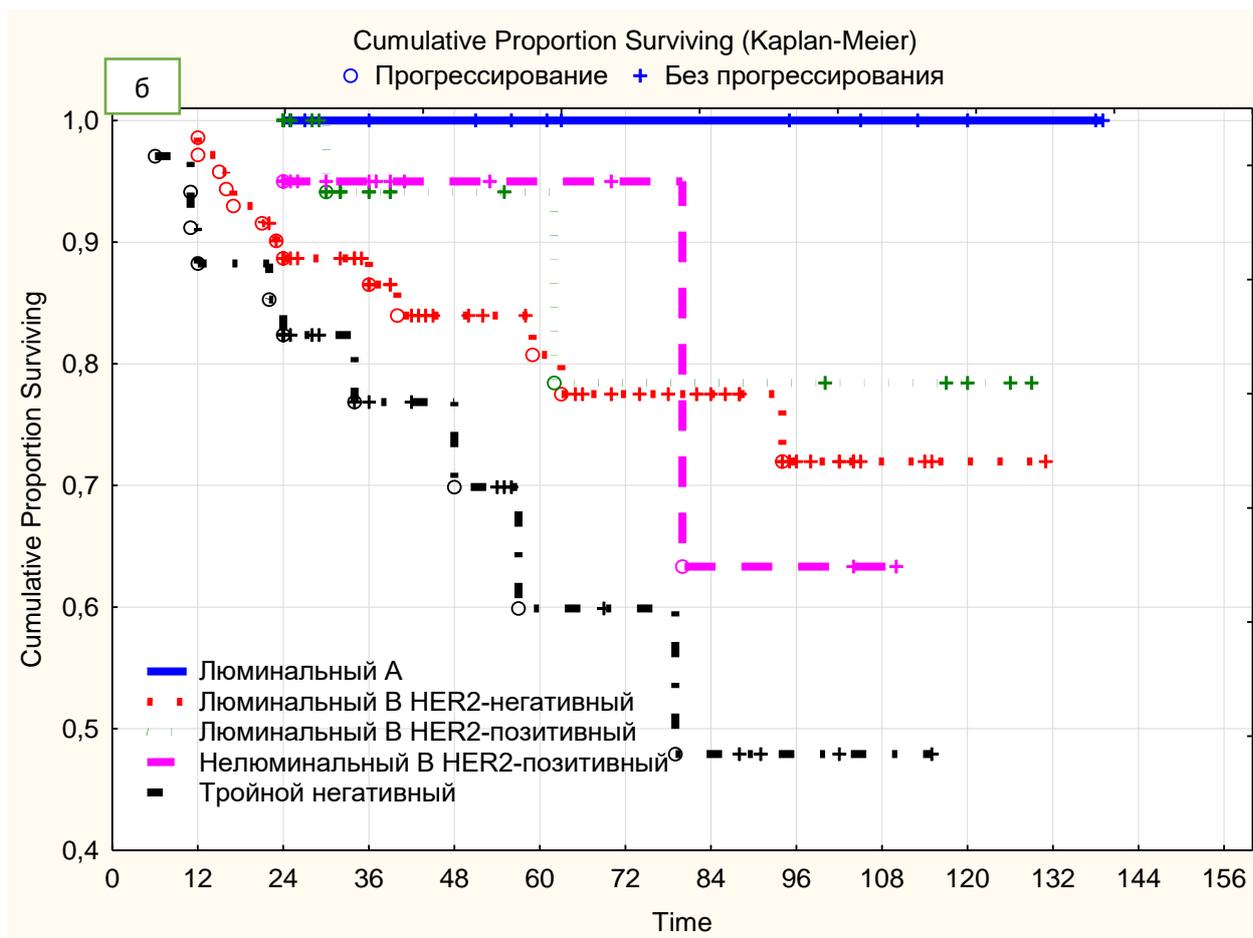
**Таблица 29. Показатели выживаемости больных в зависимости от биологических подтипов РМЖ**

Выживаемость	Люм. А (n=15)	Люм. В HER2- (n=71)	Люм. В HER2+ (n=26)	Нелюм. HER2+ (n=20)	ТНР (n=34)
<b>Общая выживаемость (%±δ)</b>					
2-летняя	100	97,2±2,0	100	100	97,1±2,9
3-летняя	100	91,9±3,5	100	100	81,2±8,8
5-летняя	100	88,8±4,5	100	100	81,2±8,8
7-летняя	100	82,1±6,2	83,3±15,2	100	81,2±8,8
10-летняя	100	82,1±6,2	83,3±15,2	66,7±27,2	55,7±16,3
<b>Выживаемость без признаков прогрессирования РМЖ (%±δ)</b>					
2-летняя	100	90,1±3,5	100	95,0±4,9	85,3±6,1
3-летняя	100	88,7±3,8	94,1±5,7	95,0±4,9	76,9±8,1
5-летняя	100	80,7±5,6	94,1±5,7	95,0±4,9	59,9±12,6
7-летняя	100	77,5±6,3	78,4±15,1	95,0±4,9	59,9±12,6
10-летняя	100	72,0±7,9	78,4±15,1	-	47,9±14,7

По сравнению с другими подтипами, отдаленные результаты при ТНР достоверно хуже. Если 2-летняя ОВ достигнута в 97,1±2,9% и 5-летней – 82,1±8,8%, то 10 летний период достигают только половина пациенток (55,7±16,3%), (p=0,025). При ТНР 2-летний безрецидивный период достигнут у 85,3±6,1% больных, 5- летний период – 60% пациенток, а 10-летний - лишь в 47,9±14,7% наблюдений (p=0,0067). Отдаленные результаты у больных трижды-негативным подтипом доказывают агрессивность течения заболевания: после 5-7-летнего периода наблюдения резко падают показатели выживаемости больных и 10-летний период достигает лишь половина больных (p<0,05), (рис 40, табл. 29).

**Рисунок 40 а,б: кривые ОВ и БРВ больных при различных биологических подтипах**





Таким образом, результаты проведенного нами исследования, демонстрируют высокие отдаленные результаты лечения больных РМЖ T1-3N0-1M0 стадий с использованием предоперационной системной терапии. Так, исторически закрепленная позиция, что трижды-негативные и HER2+ фенотипы имеют неблагоприятное течение в связи с высокой частотой прогрессирования и низкой выживаемостью, опровергается при проведении современной НАХТ и позволяет перевести данные подтипы в группу «благоприятного прогноза». Но, учитывая, что проведенное исследование демонстрирует «позднее прогрессирование РМЖ» (для ТНР и люминального В HER2- среднее время до прогрессирования составляет 2,5-3 года, для HER2+ - 4-4,5 года), необходимо тщательное диспансерное наблюдение за больными РМЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Рак молочной железы - самая распространенная женская онкологическая патология: как в России, так и во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости и высокие показатели смертности, несмотря на успехи ранней диагностики и современные высокоэффективные методы лечения [10, 16,17]. В нашей стране, практически в половине случаев (44%) РМЖ у женщин верифицируется на II стадии заболевания, что составляет основную когорту первично-операбельных больных [10, 16,17]. Тактика лечения данных больных активно обсуждается на сегодняшний день. Многие специалисты придерживаются классического подхода в лечении первично-операбельного РМЖ (T1-3N0-1M0 стадий): хирургического лечения на первом этапе с последующей оценкой распространенности процесса и биологических характеристик карцином и далее получение необходимого адъювантного лечения. Другая часть экспертов придерживается следующей лечебной тактики - это проведение предоперационной лекарственной терапии с последующим хирургическим лечением больных. Данная дилемма вызвала наш научный интерес, поэтому мы активно принялись за раскрытие данного вопроса.

Исторически, неоадъювантная системная терапия использовалась у пациенток с местно-распространенными формами заболевания, кого технически невозможно было прооперировать на первом этапе. Первые сведения о применении НАХТ встречаются в начале 1970 годов. Предпосылкой для развития учения послужила теория Бернарда Фишера о том, что РМЖ- системное заболевание со скрытым существованием метастазов даже при ранних стадиях заболевания [39,68,76,77]. Первые крупные рандомизированные исследования сравнивают эффективность неоадъювантной с адъювантной химиотерапией. Это такие исследования как NSABP B-18, EORTC 10902, NSABP B-27, GEPARDOU, AGO и другие, которые проведены на больших количествах больных РМЖ, включающие и первично-операбельные формы и местно-распространенные (включая воспалительный рак), без учета биологических характеристик карцином. Схемы лечения на тот момент

ограничивались режимами на основе антрациклинов +/- с добавлением препаратов таксанового ряда. Исследования не демонстрируют выигрыш в отдаленных результатах больных, с использованием неoadъювантной системной терапии, но отмечают преимущества в частоте выполнения хирургического органосохраняющего лечения и выделяют такой феномен, как «достижение полного лечебного патоморфоза» [51,89,96].

В последующие годы, с открытием биологических подтипов РМЖ, исследования по неoadъювантной системной терапии, как правило, проводились с узкой направленностью на определенные молекулярные подтипы РМЖ и больше были похожи на «модель-тестирования» новых химиотерапевтических препаратов/схем лечения. Это такие исследования, как NOAH, GeparQuinto, NeoALTTO, NeoSphere среди HER+ РМЖ; GALGB/Alliance 40603, I-SPY 2, BrighTNess при TN РМЖ и другие исследования, которые также включали женщин и с первично-операбельным и местно-распространенным процессом. Исследования демонстрировали эффективность различных новых лекарственных препаратов и, также подтвердили, что тот контингент больных, кто достиг pCR демонстрируют наилучшие отдаленные результаты [28, 31, 60, 83, 101,103,113, 123].

В 2014 году были опубликованы результаты крупного метанализа CTNeoBC, включающего 12 рандомизированных исследований, содержащих в общей сложности 11955 больных с первично-операбельным и местно-распространенным РМЖ всех биологических подтипов. Всем больным на первом этапе лечения проведена неoadъювантная системная терапия, и, была проанализирована частота достижения полного лекарственного патоморфоза с учетом биологических характеристик карцином. Результаты метанализа показали отличия в частоте достижения pCR при различных биологических подтипах. Самые высокие показатели достижения pCR отмечены в группе больных с нелюминальным HER2+ РМЖ с применением трастузумаба в неoadъювантном режиме (50%), при этом без трастузумаба уровень pCR был уже значительно ниже (31%). Высокие показатели достижения pCR достигнуты в группе больных с TN РМЖ (34%). У

больных с люминальным В HER2+ РМЖ уровень pCR -18%, но при применении трастузумаба в неoadъювантном режиме у таких больных уровень pCR возрос до 30%. Самые низкие показатели достижения pCR отмечены при люминальном А подтипе РМЖ (7%) [67].

Исследований, посвященных анализу предоперационной лекарственной терапии в группе больных с первично-операбельным РМЖ не достаточно. Отсутствуют аргументированные доказательства предпочтения лекарственного лечения на предоперационном этапе. С целью определения эффективности предоперационной лекарственной терапии у больных с первично-операбельным РМЖ в нашей стране, определения частоты достижения полных патоморфозов при различных биологических подтипах и определения когорты больных с максимальным выигрышем для проведения предоперационной лекарственной терапии – посвящено наше исследование.

В данной работе изучена эффективность предоперационной лекарственной терапии. Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ включены данные о 213 больных РМЖ T1-3N0-1M0 стадий, получившие лечение в период с 2004 по 2017 гг. Всем больным на первом этапе лечения проведена предоперационная лекарственная терапия с последующим хирургическим лечением и оценкой степени достижения лекарственного патоморфоза. В исследовании проведен анализ клинико-рентгенологических и морфологических характеристик первичных и резидуальных карцином и анализ клинико-морфологических факторов и лекарственной стратегии в достижении pCR.

Больные включенные в исследование в 15 (7,8%) случаях с люминальным А подтипом, в 81 (42,2%) с люминальным В HER2-, в 31 (16,1%) с люминальным В HER2+, в 26 (13,5%) наблюдениях - нелюминальный HER2+ подтип и 39 (20,3%) случаях определен ТНР.

На первом этапе лечения всем пациентам проведена предоперационная системная терапия: химиотерапия в 204 (95,8%) случаях и эндокринотерапия 9 (4,2%) женщинам. НАХТ в половине случаев представлена антрациклиновыми

режимами (AC, FAC, CAF) 101 (49,5%); таксаны (T) в монорежиме проведены в 5 (2,5%) наблюдениях; схема комбинации антрациклинов с таксанами (A+T/A→T) - в 62 (30,4%); режимы с включением препаратов платины – в 36 (17,7%).

В проведенном исследовании мы оценили различия в реализации противоопухолевого ответа при различных биологических подтипах РМЖ, а также сопоставили данные микроскопического исследования операционного материала с данными клинического, рентгенологического и макроскопического морфологического анализов. Исследование демонстрирует, что клинические, рентгенологические и микроскопические оценки эффективности лекарственной терапии зависят от биологических подтипов ( $p < 0,05$ ), а макроскопический морфологический ответ не связан с биологическими характеристиками карцином ( $p > 0,05$ ). При люминальных подтипах РМЖ доля полного морфологического ответа опухоли существенно меньше, чем при клинико-рентгенологических данных. И наоборот, при нелюминальных подтипах клинические и рентгенологические методы исследования недооценивают реальную частоту полных морфологических регрессов ( $p < 0,05$ ).

Далее мы посвятили время поиску маркеров-предикторов потенциально высокого ответа опухоли на предоперационную лекарственную терапию. Была проанализирована связь клинико-рентгенологических, морфологических факторов и роль предоперационной лекарственной терапии в достижении полного лекарственного патоморфоза. Определены характеристики опухоли, при которых проведение неoadьювантной системной терапии позволяет добиться полного ответа опухоли. Выявлено, что факторами-предикторами полного ответа опухоли на проведенное системное лечение являются: гормононегативный статус опухоли, наличие гиперэкспрессии HER2 (HER2+), высокий пролиферативный потенциал опухоли ( $Ki67 \geq 20\%$  и G3 опухоли). Так, при ER- в первичной опухоли частота pCR в 2,5 раза выше, чем при ER+ (41,7 vs 14,9%,  $p = 0,0001$ ), аналогичные данные отмечены и для рецепторов PR (36,5 vs 15,7%,  $p = 0,006$ ). Достижение pCR коррелирует со степенью дифференцировки опухоли: максимальная частота достижения полного регресса характерна для

больных с G3 карциномами – 46,3%, в то время как при опухолях G2 частота pCR составила 21,6%, а у больных с G1 опухолями не зарегистрировано ни одного случая достижения полного ответа ( $p=0,0001$ ). Индекс пролиферативной активности Ki67 - еще один предиктор достижения полного регресса опухоли: при  $Ki67 \geq 20\%$  pCR достигнут в 36,8% случаев, а при Ki67 менее 20% - в 2 раза реже (14,8% случаев,  $p=0,032$ ). HER2+ статус опухоли также значимо ассоциировался с высокой частотой достижения полного регресса опухоли (41,1%), в то время как у больных с HER2- опухолями достижение pCR составило всего 18,7% ( $p=0,001$ ).

Значимые различия отмечены при анализе биологических подтипов РМЖ. В подгруппе больных с люминальными А карциномами не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR на проводимую неоадьювантную лекарственную терапию. Низкая частота полных регрессий (10,0%) отмечена для больных с люминальным В HER2- подтипом заболевания. Наибольшая частота достижения pCR зарегистрирована в группе пациенток с ТНР (43,6%) и высокие доли pCR были характерны для больных с HER2+ подтипами РМЖ: нелюминальными HER2+ карциномами (42,3%) и люминальным В HER2+подтипом (40,0%), ( $p=0,0001$ ). Результаты, полученные в нашем исследовании, совпадают с исследованием Patricia Cortazar.

Исследование демонстрирует, что при проведении неоадьювантной эндокринотерапии при люминальных подтипах РМЖ не выявлено ни одного случая pCR. Значимая корреляция выявлена между достижением pCR и выбранного режима химиотерапии: максимальный результат (60,0% полных регрессий) был достигнут при применении схемы НАХТ с препаратами платины: А→Т + препараты платины. Высокие результаты получены и для режима таксаны + препараты платины (52,2%) и А+ препараты платины (50%). Высокие результаты pCR достигнуты и при химиотерапии по схеме комбинации антрациклинов и таксанов (А→Т, АТ) (40,3%), ( $p=0,0001$ ). Максимальный уровень pCR отмечен при проведении НАХТ с трастузумабом при HER2+ РМЖ:

доля полных ответов составила 52,3% случаев ( $p=0,004$ ). А, при проведении НАХТ с двойной таргетной блокадой (трастузумаб + пертузумаб) при HER2+ РМЖ: доля pCR составила 83,3% ( $p=0,234$ ). Достижение pCR напрямую связано с количеством проведенных циклов НАХТ: при проведении 5 и более циклов доля полных регрессий была значимо выше, чем при проведении  $\leq 4$  циклов (34,1 против 5,4%,  $p=0,0001$ ).

Так, в проведенном нами исследовании после неoadъювантной системной терапии при микроскопическом морфологическом анализе выраженный ответ опухоли на лечение достигнут в 86 (40,8%) наблюдениях, резидуальная опухоль (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) определены в 125 (59,2%) случаях. При повторном анализе биологических характеристик резидуальных карцином, кордантность биологических фенотипов первичных и остаточных опухолей диагностирована в 81% случаях, а дискордантность в 19% наблюдений. Дискордантность чаще встречалась при люминальных HER2-подтипах РМЖ (15,5%), в то время как при ТНР и HER2+ дискордантность определена в 3,6% случаев. Конверсия гормонопозитивного статуса первичной карциномы в гормононегативный выявлена в 2,4%, HER2+ статуса в HER2- определена в 1,2% наблюдений. А обратная тенденция: конверсия гормононегативного статуса рецепторов в гормонпозитивный выявлена в 2,4%, а приобретение HER2 статуса резидуальной опухоли - в 1,2% случаев.

Лабораторная часть исследования выполнена на кафедре патологической анатомии РМАНПО, в исследовании использовались парафиновые блоки (core-биопсии и резидуальные карциномы) больных, включенных в исследование, для определения экспрессии белка p53 с помощью ИГХ-исследования. Экспрессия маркера апоптоза p53 определена на 96 парафиновых блоках карцином. При анализе экспрессии p53 в первичной и резидуальной опухоли не выявлено четкой связи с биологическими подтипами, не выявлено корреляции между экспрессией p53 в первичной опухоли и достижением лекарственного патоморфоза. Однако, при анализе отдаленных результатов выявлено, что при гиперэкспрессии p53 в

резидуальной опухоли свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания: частота прогрессирования в 3,5 раза выше по сравнению с гипоекспрессией белка p53 (35 vs 10% случаев).

При анализе хирургического лечения больных получено, что радикальные мастэктомии выполняются в 2 раза чаще по сравнению с органосохраняющим хирургическим лечением (67,1 vs 32,9%). Выяснилось, что одним из основополагающих факторов в выборе объема хирургического лечения стала анализируемая нами методика маркировка первичной опухоли до начала проведения предоперационной лекарственной терапии. Определено, что наличие маркированного первичного опухолевого очага до начала проведения предоперационной лекарственной терапии позволяет в 1,5 раза чаще выполнять органосохраняющее лечение по сравнению с больными, у кого не были маркированы опухоли (48,5 vs 30%,  $p=0,001$ ). Другой особенностью хирургического лечения стала эстетическая сторона вопроса: в группе больных с маркированными первичными очагами достигли сокращения объемов удаляемых секторов в 3-11 раз ( $p=0,0001$ ). Так, маркировка первичной опухоли приводит к «минимизации» объема удаляемых тканей молочной железы, способствует достижению хороших косметических и эстетических результатов лечения, благоприятно влияет на психологическое здоровье женщин и способствует их быстрейшему восстановлению.

При анализе отдаленных результатов, показатели 5 и 10 - летней ОВ составили  $90,4 \pm 2,9$  и  $78,9 \pm 5,1\%$ ; 5 и 10 летней БРВ - составила  $81,8 \pm 3,8$  и  $72,2 \pm 5,3\%$ , соответственно. Частота прогрессирования равна 16,6%, время до прогрессирования: 6-94 месяцев (медиана -24 месяца). Определено что отдаленные результаты коррелируют с клинико-рентгенологическим ответом опухоли на лечение, биологическими подтипами, достижением pCR, количеством проведенных курсов НАХТ и экспрессией белка p53.

Важным является тот факт, что при проведении полного цикла НАХТ достигаются лучшие отдаленные результаты по сравнению с расщепленным курсом (частота прогрессирования: 5,81 vs 29,11%,  $p=0,001$  и смертности 4,65 vs

16,46%,  $p=0,012$ ). Так, 5-летняя БРВ при проведении полного курса НАХТ составила  $89,6\pm 4,8\%$  против  $75,4\pm 5,1$  при проведении расщепленного курса, а 10-летняя БРВ  $89,6\pm 4,8$  vs  $64,3\pm 6,4\%$  ( $p=0,010$ ).

Исследование свидетельствует, что больные достигшие pCR первичной опухоли демонстрируют наилучшие отдаленные результаты лечения: за 7 лет наблюдения не выявлено ни одного случая прогрессирования и смерти. Так, БРВ в группе больных, достигших pCR, за 7-летний период наблюдения равна 100%, в то время как, у больных, не достигших pCR 7-летняя БРВ составила  $75,4\pm 4,6\%$  ( $p=0,021$ ). Наше исследование демонстрирует, что достижение pCR является предиктором высоких отдаленных результатов лечения, что подтверждается в таких основополагающих исследованиях как NSABP B-18, EORTC 10902, NSABP B-27, NOAH, NeoSphere, GALGB/Alliance 40603 и других.

Проведенное нами исследование демонстрирует связь отдаленных результатов с биологическими подтипами РМЖ. При люминальном А подтипе, при отсутствии полных морфологических регрессов опухоли на проводимую предоперационную лекарственную терапию, достигнуты 100% показатели ОВ и БРВ, что подтверждает знание о «благоприятном течении» люминального А фенотипа РМЖ. «Достоинством» проведенного исследования является тот факт, что при использовании современных режимов предоперационной лекарственной терапии, включающей таргетные агенты позволило больным с HER2+ РМЖ достичь высоких отдаленных результатов лечения, схожих с люминальным А фенотипом. Так, 5-летней ОВ больных с люминальным В HER2+ РМЖ и 7-летней ОВ больных с нелюминальным HER2+ РМЖ достигли 100% женщин. Неоднозначные результаты демонстрируют пациентки с люминальным В HER2- подтипом: выявлена высокая частота прогрессирования заболевания (18,3% случаев), но 7-летняя ОВ и БРВ составила  $82,1\pm 6,2$  и  $77,5\pm 6,3\%$  наблюдений. Больные с ТНР показали самые низкие результаты – самую высокую частоту прогрессирования и смертности (29,4 и 17,7%,  $p=0,016$ ) относительно других молекулярных подтипов, однако, показатели 7-летней ОВ схожи с результатами при люминальном В HER2- РМЖ ( $81,2\pm 8,8\%$  наблюдений), ( $p=0,0067$ ).

В проведенном исследовании выполнен всесторонний анализ эффективности предоперационной лекарственной терапии РМЖ T1-3N0-1M0 стадий; обозначены факторы-предикторы достижения полного лечебного патоморфоза. Полученные результаты позволят правильно взглянуть на лекарственную терапию, и улучшить стратегию лечения первично-операбельного РМЖ с учетом биологических подтипов.

## ВЫВОДЫ

1. При проведении предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ показатели 7-летней ОВ и БРВ равны  $85,3 \pm 4,0\%$  и  $78,6 \pm 4,3\%$ ; частота прогрессирования составила  $16,6\%$ . Отдаленные результаты коррелировали с количеством проведенных циклов неoadьювантной химиотерапии, ответом опухоли на лечение и биологическими подтипами РМЖ.
2. При проведении предоперационной лекарственной терапии у больных первично - операбельным раком молочной железы полный ответ достигнут: при клиническом осмотре в  $27,8\%$  случаев, по данным УЗИ – в  $29,7\%$ , по данным ММГ –  $21,5\%$  и морфологически - в  $22,7\%$  наблюдений. Определено, что полный клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение не является достоверным отражением наступления полного лечебного патоморфоза.
3. Факторами-предикторами достижения полного морфологического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию являются: гормононегативный статус опухоли (частота pCR при ER(-) -  $41,7\%$  ( $p=0,0001$ ) и PR(-) -  $36,5\%$  ( $p=0,006$ )), высокий пролиферативный потенциал опухоли (частота pCR при G3 -  $46,3\%$  ( $p=0,0001$ ) при Ki67>20% -  $36,8\%$  ( $p=0,032$ )) и HER2+ статус (pCR -  $41,1\%$  ( $p=0,001$ )).
4. Эффективность предоперационной лекарственной терапии отчетливо коррелирует с биологическими подтипами РМЖ: частота pCR при тройном негативном фенотипе составила  $43,6\%$ ; при HER2+ подтипах: при нелюминальном –  $42,3\%$  и при люминальном –  $40,0\%$  ( $p=0,0001$ ); люминальный HER2- РМЖ ассоциируется с низкой частотой pCR: при люминальном А раке-  $0\%$ , при люминальном В-  $10,0\%$  ( $p=0,0001$ ). Достижение pCR - является статистически значимым предиктором высоких отдаленных результатов: 7-летняя ОВ и БРВ равна  $100\%$ .
5. При HER2+ РМЖ добавление трастузумаба к предоперационной химиотерапии обеспечило достижение pCR в  $52,3\%$  ( $p=0,004$ ); частота pCR увеличилась до

83,3% при использовании двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб+пертузумаб).

6. При тройном негативном РМЖ использование платиносодержащих режимов обеспечило достижение pCR в 50% при режиме антрациклины+препараты платины, в 52,2% - при применении режима таксаны+препараты платины и в 60,0% случаях при режиме переключения с антрациклинов на таксаны+препараты платины ( $p=0,0001$ ). При наследственном РМЖ частота pCR составила 43,8% и как демонстрирует наше исследование значимо коррелирует с режимом предоперационного лекарственного лечения: в 86% pCR достигнут при использовании режимов с препаратами платины ( $p=0,01$ ).
7. Маркировка первичного опухолевого очага до начала предоперационной лекарственной терапии значимо влияет на объем хирургического лечения: способствует выполнению органосохраняющего лечения в 2 раза чаще, чем у больных с немаркированными карциномами (48,5 vs 30%,  $p=0,001$ ) и позволяет в 3-11 раз сократить объем удаляемых тканей молочной железы, улучшая косметические результаты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение предоперационной химиотерапии при первично-операбельном РМЖ, рекомендуется:

- при тройном негативном фенотипе РМЖ;
- при HER2+ подтипе (люминальный В HER2+ и нелюминальный HER2+ РМЖ);
- при наличии выявленных в крови клинически-значимых генетических мутаций (BRCA1, CHEK2).

2. Целесообразно проведение полного объема неoadъювантной химиотерапии в предоперационном периоде.

3. При первично-операбельном РМЖ до начала проведения предоперационной лекарственной терапии рекомендуется маркировать первичные опухоли рентеноконтрастными маркерами длительного мониторинга с целью проведения адекватного последующего органосохраняющего хирургического лечения.

4. Рекомендуется проведение неoadъювантной лекарственной терапии при первично-операбельном РМЖ с учетом биологических подтипов опухолей:

- при тройном негативном РМЖ - проведение химиотерапии с включением препаратов платины;
- при HER2+ РМЖ - добавление анти-HER2 терапии (трастузумаб/ трастузумаб + пертузумаб), с преимущественным использованием двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб + пертузумаб);
- при наличии в крови клинически-значимых мутаций - подключение препаратов платины.

5. После хирургического этапа лечения у больных, получивших НАХТ, рекомендуется проведение морфологической оценки степени достижения лекарственного патоморфоза первичной опухоли и пораженных лимфоузлов (по Г.А. Лавниковой или RCB). При наличии резидуальной карциномы (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) необходимо повторное ИГХ-исследование остаточной опухоли.

6. При люминальном А и люминальном В HER2- варианте первично-операбельного РМЖ целесообразно обсуждение выполнения на первом этапе проведение хирургического лечения с последующей адъювантной лекарственной терапией.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДХ – адьювантная химиотерапия

АЭ – антиэстрогены

БРВ - безрецидивная выживаемость

БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИА - ингибиторы ароматазы

ИГХ - иммуногистохимическое исследование

ММГ – маммография

МРТ- магнитно-резонансная томография

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ОВ - общая выживаемость

РМЖ - рак молочной железы

РМЭ - радикальная мастэктомия

РР – радикальная резекция

ТН РМЖ – тройной негативный рак молочной железы

УЗИ- ультразвуковое исследование

А (АС, FАС, САF) – режимы химиотерапии на основе антрациклинов

А + препараты Платины – режим химиотерапии: сочетание антрациклинов с препаратами платины

АТ/А→Т – режимы химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов (одновременное/последовательное введение)

А→Т+ препараты Платины – режим химиотерапии: препараты антрациклинового ряда с переходом на сочетанное введение таксанов с препаратами платины

ASCO- Американское общество клинической онкологии

BRCA – гены, ассоциированные с наследственным раком молочной железы

CHEK - гены, ассоциированные с наследственным раком молочной железы

95% CI (confidence interval)- доверительный интервал

ER - рецепторы эстрогенов

FISH - флуоресцентная гибридизация in situ

G -степень злокачественности опухоли (G1-высокодифференцированные опухоли, G2-умеренно- и G3- низкокодифференцированные карциномы)

HER2 -рецептор эпидермального фактора роста 2 типа

HR (Hazard Ratio)- отношение рисков

Ki67 - индекс пролиферативной активности

p53 - ядерный белок p53

pCR (pathologic Complete Response) – полный лечебный патоморфоз

PR - рецепторы прогестерона

RCB (Residual Cancer Burden) – классификация лечебного патоморфоза

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – классификация клинико-рентгенологического ответа опухоли на лечение

TNM - классификация злокачественных опухолей с учетом критериев T (размер опухоли), N (статус регионарных лимфоузлов) и M (отдаленных метастазов)

SPSS- международная статистическая программа обработки данных

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Ю.Ю. Методологические аспекты морфологической диагностики и оценки лечебного патоморфоза тройного негативного рака молочной железы /Ю.Ю. Андреева// Фарматека. 2014; 4: 13–8.
2. Андреева Ю. Ю. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadьювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB) /Ю.Ю. Андреева, Л.В. Москвина, Т.А. Березина// Архив патологии. 2016;78(2): 41-46.
3. Болотина Л.В. Эволюция адьювантной химиотерапии при раке молочной железы /Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина, Л.В. Крамская// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2014, №1, С 37-44.
4. Бондаренко И.Н. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонифицированной терапии /И.Н. Бондаренко, М.Х. Эльхажж, А.В. Прохач и соавт.// Морфология. 2016, Т. 10, №1, С. 18-25.
5. Бондарь Г.В. Гормонотерапия рака молочной железы /Г.В. Бондарь, Т.Л. Скочиляс, И.Е. Седаков// Международный медицинский журнал. 2003, №2, С. 108-111.
6. Возный Э.К. Лекарственная терапия рака молочной железы [электронный ресурс] / Э.К. Возный Э.К.- 2009. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>
7. Возный Э.К. Неoadьювантное лечение рака молочной железы [электронный ресурс] /Э.К. Возный, С.Н. Добровольская, С.Н. Гуров, С.А. Большакова/ Материалы III Российской онкологической конференции- М., 2011. Режим доступа: <http://www.rosoncweb.oncology.ru>
8. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы /В.В. Вишнякова/ Вопросы онкологии, 1990, Т.36, №5, С. 540–545.
9. Ганьшина, И.П. Двойная блокада HER2-рецептора – новое направление в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 / И.П. Ганьшина, Е.В. Лубенникова, Л.Г. Жукова //Фарматека. – 2014. – №. 8 (281). – С. 75-79.

10. Давыдов М.И. Проблемы онкологической службы России и пути их решения [электронный ресурс] /М.И. Давыдов/ Уфа, 2017. Режим доступа: <http://www.oncology-association.ru>
11. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксея, М., 2015
12. Давыдов М.И. Клиническая маммология (практическое руководство) /М.И. Давыдов, В.П. Летагин. М.: АБВ-пресс, 2010; с. 73–76.
13. Давыдов М.И. Семинар по клинической маммологии /М.И. Давыдов, В.П. Летагин, М.: АБВ-пресс, 2006; с. 51–53.
14. Жукова, Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности / Л.Г. Жукова //Вопросы онкологии. – 2015. – №. 2. – С. 189-194.
15. Злокачественные опухоли: практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2017. – С. 105-119
16. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) /под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017; С 10-22
17. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году /под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017; С. 18-28
18. Клименко В.В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы /Клименко Вероника Викторовна// диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.12. СПб., 2015. – С. 8-12.
19. Ковалев А.А. Метастатический каскад как терапевтическая и хирургическая мишень /А.А. Ковалев/ Креативная онкология и хирургия. Электронный научно-практический журнал. 2012, №3, С. 26-28.

20. Колядина И.В. Гетерогенность раннего рака молочной железы: биологическое, популяционное и прогностическое значение /И.В. Колядина// диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2015. – С. 319.
21. Колядина И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований) /И.В. Колядина, И.В. Поддубная// Современная онкология. №4. 2014. С. 10-21.
22. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы /Е.Ш. Кулигина// СПб.: ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития РФ, Практическая онкология, 2010, Т. 11, №4, С. 203-216.
23. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979.
24. Летягин В.П. Опухоли молочной железы /В.П. Летягин/ М., 2000; С. 13–25.
25. Макаренко Н.П. Эффективность таксотера в неoadьювантной и адьювантной химиотерапии рака молочной железы (по материалам международных исследований) /Н.П. Макаренко, И.В. Поддубная// Современная онкология, 2009, Т.11. - №1. – С.16-21.
26. Параконная А.А. Эволюция взглядов на органосохраняющее лечение при раке молочной железы с использованием современных лучевых методик /А.А. Параконная, М.И. Нечушкин, Н.С. Андросов, Е.С. Макаров, В.Ю. Страхов// Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 1996, Т7, №4, С. 58-61.
27. Пеньков К.Д. Эффективность лечения различных биологических подтипов рака молочной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук; 14.01.12/Пеньков Константин Дмитриевич — С.Пб., 2013. —25с.
28. Поддубная И.В. Неoadьювантная химиотерапия HER2 – положительного рака молочной железы. Практическое руководство /И.В. Поддубная, И.В. Колядина.- М.: ММА «МедиаМедика», 2016. С 10-73.
29. Портной С.М. Лечение первично-операбельного рака молочной железы /С.М. Портной, К.П. Лактионов//Рак молочной железы/ под редакцией Н.Е. Кушлинского и др. М.: РАНМ, 2005, С. 267-285.

30. Семиглазов В.Ф. Зарубежные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы [Электронный ресурс]/ В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, А.Г. Манихас и др.— СПб., 2014.—С.20-34.— Режим доступа: <http://www.abcguidelines.ru>
31. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы /В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г. Манихас, Г.А. Дашян, В.Г. Иванов, Т.Ю. Семиглазова, Р.М. Палтуев // Злокачественные опухоли. 2010. С. 6-11.
32. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантное лечение рака молочной железы /В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель и другие/ XVI Российский онкологический конгресс, 2012.
33. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы /В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель.- М.: МИА; 2008. С. 5-10.
34. Семиглазов В.Ф. Предоперационная (неoadъювантная) эндокринотерапия рака молочной железы /В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.Г. Иванов и другие// Эффективная фармакотерапия- 2013, №6. С. 18-23.
35. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) /В.Ф. Семиглазов// Практическая онкология, 2002. Т3, №1.С. 21-28.
36. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы /М.Б. Стенина// Практическая онкология - 2000, №2, С. 12-18.
37. Стенина М.Б. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет/М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин// Практическая онкология, 2017, Т.18. - №3. – С.256-264.
38. Тюляндин С.А. Добавление карбоплатина к предоперационной химиотерапии увеличивает частоту полных регрессий опухоли у больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом/С.А. Тюляндин//Газета российского общества клинической онкологии. 2018. Выпуск 5. С. 9

- 39.Тюляндин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы/С.А. Тюляндин// IV российская онкологическая конференция, 2000.
- 40.Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы / С.А. Тюляндин// Практическая онкология, 2002, Т.3. - №1 (09). – С.29-37.
- 41.Тюляндин С.А. Тройной негативный рак молочной железы / С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова// Практическая онкология, 2010, Т.11. - №4. – С.247-252.
- 42.Хайленко В.А. Онкомамология/В.А. Хайленко, Д.В. Комов.—М.: Медпресс-информ, 2015. —С.104-111.
- 43.Франк Г.А Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика/ под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского.—М.: Практическая медицина, 2014.—С.141-155.
- 44.Франк Г.А. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неoadъювантной терапии /Г.А. Франк, М.Е. Илатовская, Ю.Ю. Андреева// Современная онкология. 2015; 17 (2): 30–34.
- 45.Alba E. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM /2006-14 trial /E. Alba, J. Albanell, J. de la Haba et all.// Br J Cancer. 2014 Mar 4;110(5):1139-47
- 46.Ariel I. Breast cancer. Diagnosis and Treatment /I. Ariel, J. Cleary– New York.: McGraw-Hill Book Co., 1987. – P. 577.
- 47.Aydiner A. Meta-analysis of trials comparing anastrozole and tamoxifen for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer / A Aydiner , F Tas //Trials.— 2008.—№9.—P.47.
- 48.Balmativola D. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study /D. Balmativola, C. Marchio, M. Maule et all.// Breast Cancer Res Treat (2014) 148:511–523
- 49.Baselga J. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial /J. Baselga, I. Bradbury, H. Eidtmann, S. Di Cosimo, E. de Azambuja et al.// Lancet, 2012, 379. P. 633-640

50. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721–1728.
51. Bear H.D. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 /H.D. Bear, S. Anderson, R.E. Smith, C.E. Geyer et al.//*J. Clinical Oncology*, 2006, 24. P. 2019-2027.
52. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases /G.T. Beatson//*Lancet*, July 11, 1896, P. 104-107.
53. Bertheau P. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy /P. Bertheau, J. Lehmann-Che, M. Varna et al.// *Breast*, 2013 Aug;22 Suppl 2:S27-9.
54. Bissery M.C. Docetaxel (Taxoterea): a review of preclinical and clinical experience. Part I: Preclinical experience /M.C. Bissery, G. Nohynek, G.J. Sanderlink, F. Lavelle// *Anti-Cancer Drugs*, 1995; 6. P. 339—355.
55. Bland K.I. *The Breast* /K.I. Bland, E.M. Copeland – Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991. – P. 1128.
56. Bonadonna G. Phase I and preliminary Phase II evaluation of Adriamycin (NSC-123127) /G. Bonadonna, S. Monfardini, M. De Lena, F. Fossati-Bellani, G. Buretta - *Cancer Results*, 1970; 30. P. 2572—2582.
57. Bossuyt V. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration /V. Bossuyt// *Annals of Oncology*. 2015; P. 1–12.
58. Breasted J. *The Edwin Smith Surgical Papyrus* /J. Breasted – Chicago: University of Chicago Press, 1930. – Vol. 1. – P. 363-463.
59. Burstein H.J. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II

- or III breast cancer: a pilot study /H.J. Burstein, L.N. Harris, R. Gelman, S.C. Lester et al.// J. Clinical Oncology, 2003, 21. P. 46-53
60. Buzdar A.U. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer /A.U. Buzdar, N.K. Ibrahim, D. Francis, D.J. Booser et al.// J. Clinical Oncology, 2005, 23. P. 3676-3685
61. Canello G. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse/G. Canello // Annals of Oncology, 2013; 24. P. 661–668. [9]
62. Castaneda C.A. Tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy /C.A. Castaneda, E. Mittendorf, S. Casavilca et al. // World J. Clinical Oncology. 2016 Oct 10; 7(5). P. 387-394.
63. Chen Y.Z. Single drug biomarker predictor for ER- breast cancer outcome from chemotherapy /Y.Z. Chen, Y. Kim, H.H. Soliman, G. Ying, J.K. Lee// J. Society for Endocrinology, 2018, P. 595-605.
64. Clark D.H. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy /D.H. Clarke, M.G. Le, D. Sarrazin et al. // J. Radiat Oncol Biol Phys, 1985; 11. P.137-145.
65. Choi J.Y. Heterogeneity of epidemiological factors by breast tumor subtypes in Korean women: a case-case study /J.Y. Choi, H. Sung, S. Chung et al. // Int J. Cancer. 2014 Aug 1;135(3):669-81.
66. Cook M. Pre-surgical chemotherapy for breast cancer may be associated with improved outcomes/M. Cook, N. Johnson// The American Journal of Surgery, May 2018. P. 931-934.
67. Cortazar P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis /P. Cortazar et al.// Lancet, 2014; 384 (9938). P. 164–172.
68. Donegan W.L. History of Breast Cancer /W.L. Donegan - Breast cancer. Second edition, BC Decker, Ontario, 2006. <http://www.bcdecker.com/sampleofchapter/1550092723.pdf>.

69. Duffy M.J. p53 as a target for the treatment of cancer /M.J. Duffy, N.C. Synnott, P.M. McGowan et al. // Cancer Treat Rev. 2014 Dec;40(10):1153-60.
70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 930-942.
71. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women // Lancet. - 1992; 339. P. 1—15; 71—85.
72. Ehemann C.R. The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999–2004 /C.R. Ehemann, K.M. Shaw, A.B. Ryerson, J.W. Miller // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005;18 (6). P. 1763–1769
73. Feldman S.M. Surgical margins in breast conservation/ S.M. Feldman// International Journal of Surgical Oncology. 2013
74. Fernandez F.G. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) /F.G. Fernandez, J.A. Drebin, D.C. Linehan et al. // Annals Surgery, 2004. 240 (3). P. 438–447.
75. Eiermann W. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study /W. Eiermann, S. Paepke, J. Appfelstaedt, A. Llombart-Cussac et al. // J. Annals of Oncology, 2001, 12. P. 1527-1532
76. Fisher B. Chemotherapy With or Without Tamoxifen for Patients with ER negative Breast Cancer and Negative Nodes: Results from NSABP B23 /B. Fisher, S. Anderson, N. Wolmark, E. Tan-Chiu // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; abstract. P. 277.
77. Fisher B. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 /B.

- Fisher, A.M. Brown, N.V. Dimitrov, R. Poisson, C.J. Redmond // *J. Clinical Oncology*. 1990; 8 (9). P. 1483—1496.
78. Eleftherios P. NSABP Breast Cancer Clinical Trials: Recent Results and Future Directions /P. Eleftherios, Mamounas // *Clinical Medicine & Research* Volume 1, 2003. Number 4. SEPTEMBER 10. P. 309-326.
79. Ellis M.J. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial /M.J. Ellis, A. Coop, B. Singh, L. Mauriac, A. Llombert-Cussac et al. // *J. Clinical Oncology*. 2001, 19. P. 3808-3816
80. Ferguson L.L. Triple-negative breast cancer: what is known about it? /L.L. Ferguson, B. Curran, M. Martinez et al. // *Clin J Oncol Nurs*. 2014 Feb;18(1):E6-E11. doi: 10.1188/14.CJON.E6-E11.
81. Geyer C.E. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer /C.E. Geyer, J. Forster, D. Lindquist et al. // *Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2733-2743.
82. GLOBOGAN 2018; [www. http](http://www.globogan.org)
83. Gianni L. 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, L. Roman, L.M. Tseng et al. // *Lancet Oncol* 2012, 13. P. 25-32
84. Gobardhan P.D. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy /P.D. Gobardhan, L.L. de Wall, L. van der Laan, A.J. ten Tije // *J. Annals of Oncology*. 2013; 24(3). P. 668-673.
85. Goldhirsch A. Panel members Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer /A. Goldhirsch, E.P. Winer, A.S. Coates, R.D. Gelber // *J. Annals of Oncology*. 2013; 24.(9). P. 2206-2223.
86. Golshan M. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stages II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) /M. Golshan, C.T. Cirincione, W.M. Sikov et al. // *J. Annals Surgery*. 2015 Sep; 262(3). P. 434-439.

- 87.Green M.C. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks /M.C. Green, A.U. Buzdar, T. Smith, N.K. Ibrahim, V. Valero et al. // J. Clinical of Oncology, 2005, 23. P. 5983-5992
- 88.Haque W. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy /W. Haque, V. Verma, V.S. Klimberg et al. // J. Breast Cancer Research and Treatment, April 2018, P. 1-9.
- 89.Henderson I.C. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer /I.C. Henderson, D.A. Berry, G.D. Demetri, C.T. Cirincione, L.J. Goldstein et al. // J. Clinical of Oncology. 2003; 21. P. 976—983.
90. Heys S.D. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial /S.D. Heys, A.W. Hutcheon, T.K. Sarkar, K.N. Ogston et al. // Clin Breast Cancer 2002, 3. P. 69-74.
- 91.International Breast Cancer Study Group. Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients//J. Clinical of Oncology. 1996, 14(6). P. 1885-1889.
92. Levine M.N. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group /M.N. Levine, V.H. Bramwell, K.I. Pritchard et al. // J. Clinical of Oncology- 1998.- 16. P. 2651-2658.
- 93.Liedtke C. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer /C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess et al. // J. Clinical of Oncology, 2008. 26. P. 1275-1281.
- 94.Loibl S. Addition of the PARP-inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomized, phase 3 trail /S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch et al. // Lancet Oncology. 2018. February 28,2018.

95. Ma X. Bevacizumab addition in neoadjuvant treatment increases the pathological complete response rates in patients with HER2- negative breast cancer especially triple negative breast cancer: a meta-analysis /X. Ma, X. Wang, J. Huang et al. // *PloS One*, 2016, Aug 31; 11(8).
96. Mamounas E. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 /E. Mamounas, J. Bryant, B. Lembersky, L. Fehrenbacher, S.M. Sedlacek et al.// *J. Clinical of Oncology*. 2005; 23. P. 3686—3696.
97. Martin M. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer /M. Martin, A. Rodriguez-Lescure, A. Ruiz, E. Alba, L. Calvo et al.// *J. Natl. Cancer Inst*. 2008; 100. P. 805—814.
98. Mauriac L. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women /L. Mauriac, M. Debled, M. Durand, A. Floquet et al. // *Annals of Oncology*. 2002; 13. P. 293-298.
99. Mauri D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis /D. Mauri, N. Pavlidis, J.P. Ioannidis// *J. Natl Cancer Inst*. 2005; 97. P. 188–194.
100. Mediget T. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer /T. Mediget, K. Kelly// *Surg Oncol Clin*. 2014 July; 23(3). P. 505–523.
101. Minckwitz G. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trail /G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl et al.// *Lancet Oncology*, 2014;15:747-56.
102. Park S. Expression of androgen receptors in primary breast cancer /S. Park, J. Koo, H.S. Park et al. // *Annals of Oncology*. 2010;.21. P. 488–492.
103. Park S. The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy /S. Park, H.S. Park, S.I. Kim // *J. Clinical Oncology*. 2011; 5. P. 600-608.
104. Piccart-Gebhart M.J. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer /M.J. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones, A. Goldhirsch, M.

- Untch et al. // McFadden E, Dolci MS, Gelber RD N Engl J. Med. 2005, 353. P.1659-1672
105. Prat A. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer/A. Prat, C.M. Perou // Mol Oncol. 2010; 5. P. 5–23.
106. Roche H. Sequential adjuvant epirubicin based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial /H. Roche, P. Fumoleau, M. Spielmann, J.L. Canon et al.// J. Clinical of Oncology. 2006; 24. P. 5664—5671.
107. Romond E.H. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer /E.H. Romond, E.A. Perez, J. Bryant, V.J. Suman, C.E. et al. // Engl J. Med. 2005, 353. P. 1673-1684
108. Rouanet P. HER2 over expression a major risk factor for recurrence in pT1a-bN0M0 breast cancer: results from a French regional cohort /P. Rouanet, P. Roger, E. Rousseau et all. // Cancer Med. 2014, Feb;3(1) P. 134-142.
109. Rowinsky E.K. Taxol: the prototypic taxane, an important new class of antitumor agents/E.K. Rowinsky, N. Onetto, R.M. Canetta, S.G. Arbuck // Sem. Oncol. 1992; 19. P. 646—662.
110. Rugo H.S. Adaptive randomization of Veliparib-Carboplatin treatment in breast cancer /H.S. Rugo, O.I. Olopade, C. Yau et al. // N Engl J. Med. 2016 Jul 7; 375(1). P. 23-34.
111. Russell J.A. Response of metastatic breast cancer to combination chemotherapy according to site /J.A. Russell, J.W. Baker, P.J. Dady, H.T. Ford et al. // Br. Med. J. 1977; 2 (6099). P. 1390—1391.
112. Shriver C.D. Molecular signatures of lymph node status by intrinsic subtype: gene expression analysis of primary breast tumors from patients with and without metastatic lymph nodes/C.D. Shriver, M.T. Hueman, R.E. Ellsworth //J. Exp Clin Cancer Res. 2014, Dec 31;33(1). P.782.
113. Sikov W.M. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by doze-dence doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer:

- CALGB 40603 (Alliance) /W.M. Sikov, D.A. Berry, C.M. Perou et al. // J. Clinical Oncology. 2015, Jan 1; 33(1). P. 13-21.
114. Slamon D.J. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene /D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong et al. / Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177-182.
115. Slamon D.J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 /D.J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak, H. Fuchs, V. Paton et al. // Engl J. Med. 2001, 344. P. 783-792
116. Smith I.E. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial /I.E. Smith, M. Dowsett, S.R. Ebbs, J.M. Dixon et al. // J. Clinical Oncology. 2005, 23. P. 5108-5116
117. Sonnenblick A. An update on PARP-inhibitors – moving to the adjuvant setting /A. Sonnenblick, E. de Azambuja, H.A. Azim, M. Piccart// Nat. Rev. Clin. Oncol. 2015; 12: 27-41.
118. Untch M. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer/M. Untch, V. Mubus, W. Kuhn, B.R. Muck, C. Thomssen et al. // J. Clinical Oncology 2009, 27. P. 2938-2945
119. Van der Hage J.A. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 /J.A. Van der Hage, C.J. van de Velde, J.P. Julien et al. // J. Clinical Oncology. 2001; 19. P. 4224–4237. [PubMed: 11709566]
120. Veronesi U. Milan I–III /U. Veronesi// Eur J Cancer 1995, 31(10). P.1574–1579.
121. Von Minckwitz G. 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, G. Raab, A. Caputo, M. Schutte, J. Hilfrich et al. // J. Clinical Oncology. 2005, 23. P. 2676-2685

122. Weiss A. Effect of neoadjuvant chemotherapy regimen on relapse-free survival among patients with breast cancer achieving a pathologic complete response: an early step in the de-escalation of neoadjuvant chemotherapy /A. Weiss, S.I. Bashour, K. Hess, A.M. Thompson, N.K. Ibrahim//J. Breast Cancer Research, April 2018.
123. Wenzel C. Preoperative therapy with epirubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study /C. Wenzel, D. Hussian, R. Bartsch, U. Pluschnig, G.J. Locker et al. // J. Clinical Oncology. 2004, 130. P. 400-404.