

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

На правах рукописи

ГЛАЗКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫЙ РЕЖИМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С
ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
Стенина Марина Борисовна

МОСКВА 2021 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Биологические особенности тройного негативного рака молочной железы...10	
1.1.1. Спорадический тройной негативный рак молочной железы.....	11
1.1.2. BRCA-ассоциированный (наследственный) тройной негативный рак молочной железы.....	13
1.2. Значение достижения полной патоморфологической регрессии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом.....	14
1.3. Влияние режима неoadьювантной ХТ на вероятность достижения пПР	16
1.3.1. Эффективность и токсичность режимов на основе антрациклинов и таксанов.....	16
1.3.2. Теоретическое обоснование включения производных платины в режимы неoadьювантной химиотерапии при ТНPMЖ.....	20
1.3.3. Эффективность и токсичность режимов с включением цисплатина.....	21
1.3.4. Эффективность и токсичность режимов с включением карбоплатина.....	24
1.3.5. Эффективность и токсичность режимов с включением PARP-ингибиторов.....	27
1.3.6. Эффективность комбинации иммунотерапии и химиотерапии в неoadьювантном режиме при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом.....	29
1.4. Факторы, предсказывающие достижение пПР при ТНPMЖ	32
1.4.1. Особенности первичной опухоли.....	32
1.4.1.1. Индекс пролиферации Ki67	31
1.4.1.2. Степень дифференциации опухоли.....	32
1.4.1.3. Очаги некроза в опухоли.....	33
1.4.1.4. Значение лимфоидной инфильтрации опухоли.....	34
1.4.2. Особенности макроорганизма.....	36
1.4.2.1. Мутационный статус BRCA.....	36
1.4.2.2. Ожирение (индекс массы тела).....	38

1.4.2.3. Состав периферической крови.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	43
2.1. Процедуры, проводимые в рамках исследования.....	43
2.2. Статистический анализ	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Общая характеристика больных	50
3.2. Характеристика группы больных в зависимости от мутационного статуса.....	53
3.3. Дозовая интенсивность химиотерапии	55
3.3.1. Эффективность оригинального интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии.....	56
3.3.2. Эффективность лечения (частота пПР) в зависимости от мутации BRCA1 и ее варианта	59
3.4. Адьювантная терапия, проведенная пациенткам	60
3.5. Токсичность интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии.....	60
3.6. Отдаленные результаты лечения (безрецидивная и общая выживаемость)....	65
3.7. Анализ факторов, предсказывающих достижение пПР.....	68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Рак молочной железы является лидирующей онкологической патологией среди женского населения РФ: на долю данной нозологии приходится 20,9% всех выявленных онкологических заболеваний в 2018г. В настоящее время выделяются несколько молекулярно-генетических вариантов рака молочной железы: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и тройной негативный вариант. Тройной негативный вариант представляет собой наиболее гетерогенную подгруппу, включающую как высоко злокачественные опухоли, так и варианты с благоприятным прогнозом, при этом общим признаком является отсутствие экспрессии РЭ и РП, а также HER2, являющихся единственными известными мишенями современной лекарственной терапии адресного («таргетного») воздействия (гормоно- и анти-HER2 терапия).

Тройной негативный вариант РМЖ является прогностически наиболее неблагоприятным среди всех вышеперечисленных подтипов. Данные опухоли характеризуются высокой степенью злокачественности, высокой частотой мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, а также быстрым развитием висцерального метастазирования. Основным методом лечения ТНРМЖ до настоящего времени является химиотерапия.

Местно-распространенный РМЖ является первично не операбельным и на первом этапе требует проведения системной лекарственной терапии, применительно к ТН РМЖ – химиотерапии.

Стандартные режимы неoadьювантной и адьювантной ХТ включают последовательное применение таксанов и антрациклинов. В ряде работ было показано, что при достижении пПР в результате неoadьювантной ХТ показатели выживаемости больных ТНРМЖ приближаются к таковым для благоприятного люминального А подтипа РМЖ.

Применение стандартных режимов на основе таксанов и антрациклинов позволяет достичь пПР в 40% случаев при II и III стадиях рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Интенсификация терапии за счет уменьшения

интервалов между курсами, а также добавления дополнительных противоопухолевых агентов в ряде случаев позволяет увеличить частоту пПР, однако, при этом значимо возрастает токсичность лечения. В связи с этим представляется важным поиск факторов, позволяющих оценить вероятность достижения пПР и выделить группу пациенток, которые получают максимальное преимущество от проведения интенсифицированного лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациенток местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Задачи исследования

1. Оценить частоту пПР на фоне применения нового трехкомпонентного интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ при местно-распространенном ТНРМЖ.
2. Изучить отдаленные результаты лечения (ОВ, БРВ) на фоне применения нового трехкомпонентного интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ при местно-распространенном ТНРМЖ.
3. Изучить отдаленные результаты лечения в зависимости от мутационного статуса гена *BRCA1*.
4. Оценить токсичность трехкомпонентного интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ.

Научная новизна

В диссертационной работе проведен анализ эффективности и токсичности нового оригинального интенсифицированного режима химиотерапии (доксорубицин, цисплатин, паклитаксел) у 80 больных местно-распространенным ТНРМЖ.

Проведен анализ факторов, потенциально способных предсказывать достижение пПР у больных ТНРМЖ, получавших интенсифицированный режим неoadьювантной ХТ. Полученные данные могут быть использованы для персонализации лечения больных местно-распространенным ТНРМЖ.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе выполнения данной работы был разработан оригинальный интенсифицированный режим ХТ ТНРМЖ, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели. Были проанализированы эффективность и токсичность этого режима. Изученный режим ХТ может быть использован в повседневной практике при лечении больных местно-распространенным ТНРМЖ.

Проанализировано прогностическое значение различных факторов, характеризующих особенности лечения (интенсивность и плотность дозы препаратов, кумулятивные дозы препаратов), а также некоторые особенности первичной опухоли (степень злокачественности, индекс пролиферации, степень лимфоцитарной инфильтрации) и макроорганизма (соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов), позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать достижение пПР. Полученные данные могут быть применены в рутинной практике для индивидуализации лечения путем отбора пациенток для проведения интенсифицированного курса химиотерапии.

Методы и методология диссертационного исследования

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой части работы изложены результаты нерандомизированного проспективного исследования II фазы. При планировании исследования была проанализирована эффективность стандартных режимов неoadьювантной химиотерапии на основе таксанов и антрациклинов. При анализе эффективности и токсичности описанных в литературе режимов неoadьювантной химиотерапии был сформирован оригинальный трехкомпонентный режим неoadьювантной химиотерапии, включающий сочетанное введение доксорубицина, цисплатина и паклитаксела. Сформированы алгоритмы действий врача при развитии гематологической и негематологической токсичности. В данное исследование включено 80 пациенток с первично-неоперабельными опухолями молочной железы с тройным негативным фенотипом. Первичной конечной точкой данного исследования являлась частота достижения пПР в результате проведенной

неoadьювантной ХТ при местнораспространенном РМЖ с тройным негативным фенотипом. Вторичными конечными точками являлись: клинический эффект, токсичность терапии, а также показатели общей и безрецидивной выживаемости. Выживаемость была проанализирована в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась с помощью лог-ранг теста.

Во второй части работы был проведен анализ факторов, предсказывающих достижение пПР на фоне применения исследованного режима неoadьювантной химиотерапии. Мутационный статус *BRCA1/2* и *CHEK2* методом ПЦР рутинно определялся всем пациенткам на этапе первичного обследования. Для анализа влияния показателей периферической крови были выбраны показатели клинического анализа крови до назначения ГКС в качестве рутинной премедикации перед паклитакселом. Для анализа ТИЛ в опухолевой ткани исследованы срезы первичной биопсии, окрашенные гематоксилином и эозином. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Для проведения однофакторного анализа влияния факторов на достижение определенного события использовался метод логистической регрессии. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS v14.

Положения, выносимые на защиту

Применение интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии, включающего доксорубицин, цисплатин и паклитаксел имеет достоверное преимущество в отношении частоты достижения пПР в сравнении со стандартным платиновым режимом терапии с последовательным назначением таксанов и антрациклинов. Частота достижения пПР на фоне применения исследованного режима неoadьювантной ХТ не различалась в зависимости от мутационного статуса *BRCA1*.

Достижение пПР приводит к достоверному увеличению 2-летней БРВ, таким образом, применение нового интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в данной прогностически неблагоприятной когорте больных.

В группе пациенток носителей мутации *BRCA1* достоверно повышается частота развития метастатического поражения головного мозга вне зависимости от достижения пПР на фоне неoadьювантной ХТ. В данной подгруппе пациенток целесообразно расширение рутинного порядка обследования за счет включения МРТ головного мозга с целью более раннего выявления метастатического поражения и своевременного начала локальной терапии.

Интенсификация химиотерапии позволяет сократить сроки неoadьювантного этапа лечения на 8 недель. Исследованный режим характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности, разработана система редукции доз препаратов в зависимости от наблюдаемого профиля токсичности. Применение разработанного режима может быть рекомендовано в рутинной практике онкологического стационара.

Факторами, предикторными в отношении достижения пПР на фоне исследованного режима неoadьювантной ХТ при местнораспространенном РМЖ с тройным негативным фенотипом, являлись: индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови $<2,64$, а также уровень ТИЛ в строме опухоли $>20\%$. В подгруппе больных с мутацией *BRCA1* наибольшая частота пПР выявлена при опухолях высокой степени злокачественности (G3).

Степень достоверности и апробации результатов

Число больных, включенных в исследование, использование современных методов оценки эффективности и токсичности режимов неoadьювантной ХТ, подробный анализ результатов лечения и факторов, предикторных в отношении достижения пПР на фоне применяемого режима ХТ, а также использование современных методов статистической обработки полученных данных делают полученные результаты достоверными.

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в России и за рубежом. Первые результаты эффективности и токсичности интенсифицированного режима, разработанного в данном исследовании, неоадьювантной ХТ были представлены на XXI Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2018г., Москва). Отдаленные результаты лечения на фоне применения исследованного режима при местнораспространенном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом представлены в виде постерного доклада на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO Annual Meeting 2020) в июне 2020 года в он-лайн формате.

Разработанный в результате проведения данного исследования режим неоадьювантной ХТ при первично-неоперабельном РМЖ с тройным негативным фенотипом апробирован в реальной клинической практике отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологические особенности тройного негативного рака молочной железы

1.1.1 Спорадический тройной негативный рак молочной железы

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией среди женского населения РФ: на долю данной нозологии приходится 20,9% от всех выявленных злокачественных новообразований в 2018 г. При этом в 2018 г. зафиксировано 70682 новых случаев рака молочной железы [3]. В зависимости от биологических особенностей опухоли выделяют несколько подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-положительный, тройной негативный [58]. Тройной негативный вариант представляет собой наиболее гетерогенную подгруппу, включающую как высоко злокачественные опухоли, так и варианты с благоприятным прогнозом, при этом общим признаком является отсутствие экспрессии РЭ и РП, а также HER2, являющихся единственными известными мишенями современной лекарственной терапии адресного («таргетного») воздействия (гормоно- и анти-HER2 терапия). В связи с этим единственным рекомендуемым методом терапии ТНРМЖ в настоящее время является химиотерапия.

Тройной негативный рак молочной железы является наиболее прогностически неблагоприятным подтипом, данные опухоли характеризуются высокой пролиферативной активностью, ранним и преимущественно висцеральным метастазированием, короткими сроками жизни в случае метастатической болезни – медиана ОВ при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы составляет 15 месяцев [68]. Примечательно, что прогрессирование при ТНРМЖ, в отличие, например, от гормонозависимого, наступает в течение первых двух лет после первичного лечения, что позволяет считать больных, переживших этот рубеж, излеченными. В исследовании Dent R., и соавт. Были показаны достоверные различия в медиане времени до развития прогрессирования между ТНРМЖ (2,6 лет) и люминальными подтипами РМЖ (5 лет). Кроме того было показано, что в 84% случаев при прогрессировании

тройного негативного рака молочной железы у пациенток выявляются висцеральные метастазы [17].

Для ТНPMЖ характерна высокая чувствительность к ХТ, проводимой на первом этапе, и быстрое развитие лекарственной устойчивости. Стандартом первой линии терапии для тройного негативного рака молочной железы является монотерапия цитостатическими агентами в зависимости от проведенного ранее лечения. Медиана БРВ на фоне первой линии терапии составляет около 12 недель и зависит от различных факторов – агента, применяемого в качестве терапии, а также длительности безрецидивного интервала. Стоит заметить, что длительность ВБП уменьшается с каждой новой линией терапии: 9 недель медиана ВБП для 2 линии терапии, и 4 недели - для 3 линии терапии. Висцеральный характер метастазирования обуславливает ухудшение общего статуса пациенток при прогрессировании, при ТНPMЖ более 2 линий паллиативной ХТ получает только 50% пациенток [36]. Это обстоятельство оправдывает стремление использовать в качестве неoadьювантной ХТ режимы, включающие сразу несколько препаратов с различным механизмом действия (напомним, что согласно современным представлениям в качестве нео- и адьювантной ХТ рекомендуется последовательное назначение таксановых и антрациклиновых режимов с целью минимизации токсичности).

Интересным фактом является также высокая частота наследственных BRCA-ассоциированных вариантов среди ТНPMЖ – около 10% ТНPMЖ ассоциированы с носительством герминальных мутаций генов *BRCA1/2*. Известна сравнительно высокая чувствительность BRCA-ассоциированного PMЖ к производным платины – около 50-55%, и этот факт обосновывает интерес к данной группе препаратов применительно ко всем вариантам PMЖ с тройным негативным фенотипом .

Неoadьювантная ХТ является обязательным этапом лечения местно-распространенного первично не операбельного PMЖ и позволяет в случае успеха перевести неоперабельный процесс в операбельный и выполнить хирургическое вмешательство. Известно, что при достижении пПР выживаемость больных

ТНРМЖ приближается к выживаемости больных с более благоприятными люминальными подтипами [14]. В связи с этим одной из стратегий улучшения результатов лечения данной группы больных является интенсификация режимов предоперационной ХТ. Однако интенсифицированные режимы наряду с высокой эффективностью характеризуются и более высокой токсичностью. Таким образом, появляется необходимость поиска предиктивных маркеров, позволяющих выделить группу больных, которые получают наибольший эффект от высокотоксичного лечения.

РМЖ является гетерогенным заболеванием, что обуславливает дифференциальный подход к терапии различных подтипов. В 2000 году Perou С. и соавт. был проведен анализ экспрессии более чем 8 тысяч генов в образцах РМЖ. В данной работе было выявлено, что на основании экспрессионного профиля опухоли можно разделить на несколько молекулярно-генетических подтипов – люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и базальноподобный (тройной негативный) [58]. Выделение различных подтипов РМЖ делает возможным дифференциальный подход к лекарственному лечению. Однако, в клинической практике выполнение экспрессионного анализа затруднительно, таким образом, в настоящий момент в диагностике подтипов РМЖ применяются суррогатные иммуногистохимические маркеры – РЭ, РП, HER2 и Ki67.

Спорадический (не наследственный) ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии РЭ и РП (экспрессия менее 1%) и HER2, а также высоким индексом пролиферации Ki67 (>20%). Данный фенотип считается наиболее прогностически неблагоприятным вариантом РМЖ и характеризуется более высокой частотой отдаленного метастазирования в сравнении с другими фенотипами: 33,9% против 20,4% ($p < 0,0001$). Для ТНРМЖ характерно раннее прогрессирование, которое развивается в течение первых трех лет после постановки диагноза и начала лечения. Частота локальных рецидивов при ТНРМЖ не отличается от таковой при других подтипах, однако, отмечена тенденция к более раннему их развитию [17]. Гистологически около 95% случаев ТНРМЖ представлены инвазивной карциномой неспецифического типа. Менее 1% приходится на медуллярную

карциному, которая ассоциирована с высокой лимфоплазмочитарной инфильтрацией и имеет более благоприятный прогноз[30]. Редкими гистологическими вариантами являются также аденоплоскоклеточная и метастатическая карциномы, характеризующиеся меньшей агрессивностью.

ТНРМЖ является гетерогенным заболеванием, таким образом, внутри данной группы опухолей на основании экспрессионного анализа возможно выделение нескольких подгрупп, характеризующихся различной чувствительностью к химиотерапии, а также различным прогнозом. Согласно классификации, представленной Lehman В. и соавт., выделяют 6 подтипов тройного негативного РМЖ: базальноподобный РМЖ 1 и 2 типов, иммуномодуляторный, мезенхимальный, мезенхимальноподобный, люминальный с экспрессией андрогеновых рецепторов. В данном исследовании показано, что при молекулярно-генетическом исследовании в базальноподобных опухолях обнаруживается комплекс нарушений, приводящих к нарушению репарации ДНК, таким образом, базальноподобный фенотип является более чувствительным к воздействию препаратов, приводящих к образованию разрывов молекулы ДНК [42]. Согласно более современной классификации, целесообразно выделение 4 подтипов ТНРМЖ: базальный, люминальный с экспрессией РА, с высоким уровнем экспрессии клаудина и низкими уровнем экспрессии клаудина. Данная классификация обладает предиктивным значением – подтип с высокой экспрессией клаудина является менее чувствительным к воздействию ХТ [60].

1.1.2 BRCA-ассоциированный (наследственный) тройной негативный рак молочной железы

В 90% РМЖ с герминальной мутацией *BRCA1* имеет тройной негативный фенотип. При этом 80-90% *BRCA1*-ассоциированного РМЖ является базальноподобным, однако, только в 10% случаев при РМЖ с тройным негативным фенотипом встречается герминальная мутация *BRCA1* [12]. *BRCA1* является геном-супрессором, роль которого связана с подавлением опухолевого роста и поддержанием стабильности генетического аппарата клеток. Продукт, кодируемый геном *BRCA1*, образует комплекс белков BARA (*BRCA-associated*

genome surveillance complex), участвующих в репарации ДНК и обеспечивающих целостность генома [77] Главной функцией белкового комплекса BRCA1 является регуляция восстановления двунитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [55].

Характер распределения мутаций *BRCA1* определяется эффектом предшественника (founder effect). Таким образом, возможно определить набор наиболее распространенных мутаций *BRCA1* для каждой этнической группы. На территории Российской Федерации 90% всех мутаций *BRCA1* приходится на долю 5382insC. Мутации *BRCA1* T300G, 4153delA, а также 185delAG являются более характерными для еврейского этноса [2].

1.2 Значение достижения полной патоморфологической регрессии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

Неoadьювантная ХТ широко применяется в комплексном лечении РМЖ и позволяет перевести местно-распространенную форму РМЖ в операбельный процесс, а также повысить частоту выполнения органосохраняющих операций. Кроме того, неoadьювантное применение препаратов позволяет в короткие сроки оценить ответ опухоли на лекарственную терапию, в связи с чем этот метод широко используется в разнообразных клинических исследованиях.

Оценка эффективности неoadьювантного лечения осуществляется по степени лекарственного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (при их метастатическом поражении) с помощью гистологического исследования удаленных тканей. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, инициированного FDA, в которое были включены более 12000 пациенток, которым была проведена неoadьювантная ХТ по поводу РМЖ. В данном исследовании было показано выраженное улучшение показателей ОВ и БРВ в группе пациенток, достигших пПР, в сравнении с пациентками, у которых после неoadьювантной ХТ была обнаружена резидуальная опухоль. В данной работе пПР определялась как полное отсутствие инвазивного опухолевого компонента в препарате первичной опухоли и удаленных лимфоузлов. Наиболее значимым с точки зрения отдаленных результатов достижение пПР оказалось для

тройного негативного и HER2-обогащенного гормоннезависимого РМЖ - снижение риска смерти от онкологического заболевания составило 84 и 92% соответственно [44]. В исследовании Liedke С. и соавт. было показано, что у больных ТНРМЖ при пПР 3-летняя ОВ составила 94% в сравнении с 68% при резидуальной опухоли ($p=0,0001$) [44]. На основании представленных данных с 2014 г. FDA определило частоту достижения пПР как возможную конечную точку клинического исследования для одобрения нового препарата или комбинации для лечения РМЖ [57].

Для патоморфологической оценки опухоли разработан ряд классификаций. При оценке степени лечебного патоморфоза производится сравнение характеристик предоперационной core-биопсии и операционного материала. При исследовании удаленной опухоли оценивается ее клеточность, наличие протоковой карциномы *in situ*. Также в опухолевых клетках оценивается наличие признаков некроза или апоптоза, плеоморфизма. В опухолевой строме степень патоморфологической регрессии определяется по выраженности фиброза и склероза, наличию отложений гемосидерина, а также наличию микрокальцинатов и лимфоцитарной инфильтрации.

Влиянию наличия протоковой карциномы *in situ* на выживаемость пациенток посвящен ряд исследований. Так, в исследовании Minckwitz и соавт. было показано, что группы пациенток с наличием *in situ* компонента характеризуются большей частотой развития рецидива, чем пациентки с опухолями без него [48]. Однако, результаты этого исследования не были подтверждены данными метаанализа 12 исследований, посвященных неoadьювантной ХТ рака молочной железы, в котором были получены схожие результаты общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия протоковой карциномы *in situ* [54]. В настоящее время, наличие протоковой карциномы *in situ* в отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах является критерием полной патоморфологической регрессии согласно рекомендациям FDA.

Факторы, способные предсказывать вероятность достижения пПР, можно условно разделить на следующие группы:

- особенности лечения (состав комбинаций, интенсивность терапии);
- особенности опухоли (Ki67, G, лимфоидная инфильтрация);
- особенности макроорганизма (мутации BRCA, соотношение форменных элементов крови).

1.3 Влияние режима неoadъювантной ХТ на вероятность достижения пПР

1.3.1 Эффективность и токсичность режимов на основе антрациклинов и таксанов

Клинические исследования, посвященные применению бесплатиновых режимов неoadъювантной ХТ, представлены в таблице 1.

В исследовании Carey L. и соавт. было показано что опухоли с отсутствием экспрессии РЭ и РП характеризуются большей частотой пПР. При проведении 6 курсов ХТ по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла) пПР была достигнута в 27% случаев базальноподобного РМЖ в сравнении с 7% в группе люминальных подтипов. Однако, несмотря на более высокую частоту достижения пПР, базальноподобный фенотип характеризовался меньшими показателями ВБП и ОВ [11].

Следующим этапом развития неoadъювантной ХТ при ТНРМЖ стала интенсификация дозового режима ХТ (табл. 1). В работе Le Tourneau C. и соавт. исследовано применение интенсифицированного режима «эпирубицин 70 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 700 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-ФУ 700 мг/м² в/в в 1-5-й дни» 21-дневного цикла. Было показано увеличение частоты пПР до 47% на фоне интенсификации дозы циклофосфамида в группе больных ТНРМЖ [41].

В рандомизированном исследовании NSAB B-27 был изучен вклад таксанов в достижение пПР (табл. 1). Рандомизация в исследовании осуществлялась на группы неoadъювантной ХТ, включавшей таксаны и антрациклины, а также группу больных, получивших на неoadъювантном этапе доксорубицин и циклофосфамид, а доцетаксел – с адъювантной целью. Добавление таксанов к

антрациклин-содержащему режиму неоадьювантной ХТ позволило увеличить частоту пПР с 14,4% до 26,1% ($p < .0001$) [62] .

Наибольшая частота пПР при применении режимов на основе таксанов и антрациклинов показана в работе Rouzier R. и соавт. В данном исследовании приняли участие 22 пациентки с базальноподобным фенотипом опухоли. В рамках неоадьювантной ХТ проводилось 4 курса лечения по схеме AC (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла), затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². Частота пПР составила 45% [64].

В последнее десятилетие группа таксановых препаратов пополнилась новым агентом – наб-паклитакселом. Данный препарат представляет собой молекулу паклитаксела, связанную с частицами альбумина. Терапия наб-паклитакселом не требует премедикации Н1-блокаторами и использования инфузионных систем без поливинилхлорида. Кроме того, новая лекарственная форма паклитаксела имеет ряд фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, которые отражаются на эффективности. В рандомизированном исследовании GeparSepto—GBG 69 была оценена эффективность наб-паклитаксела в качестве агента неоадьювантной ХТ. В группу наб-паклитаксела было включено 606 пациенток, из них в 139 случаях опухоль имела тройной негативный фенотип. В рамках неоадьювантной ХТ проводилось 12 еженедельных введений наб-паклитаксела 125 мг/м² либо 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м². На втором этапе неоадьювантной ХТ проводились 4 курса терапии по схеме EC (эпирубин 90 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла). Частота пПР в группе терапии наб-паклитакселом статистически значимо отличалась от аналогичного показателя в группе терапии паклитакселом: 48% против 26% ($p = 0,00027$). Гематологическая токсичность была сопоставима, однако, частота сенсорной полинейропатии оказалась существенно выше в группе терапии наб-паклитакселом: 75% против 63% для 1-2 степени, 10% и 3% для 3 степени группе наб-паклитаксела и стандартного лечения соответственно. Полинейропатия,

вызванная применением наб-паклитаксела, характеризовалась более быстрым разрешением: медиана времени до разрешения периферической полинейропатии 3-4 ст. для наб-паклитаксела составила 17 недель против 9,1 недель для паклитаксела [75].

В исследовании Скрыпниковой М.А. и соавт. в качестве первой линии терапии метастатического и местнораспространенного первично не операбельного ТНРМЖ был изучен интенсифицированный режим еженедельных введений доксорубицина 20 мг/м² в сочетании с ежедневным приемом циклофосфида 50 мг/сут. и капецитабина 1500 мг/сут. В подгруппе больных местнораспространенным ТНРМЖ у 20 из 21 больных (95,2%) в результате ХТ опухоль достигла операбельного состояния; по результатам изучения послеоперационного материала частота пПР составила 35% [4].

Добавление бевацизумаба к режимам неоадьювантной ХТ изучалось в ряде клинических исследований. В рандомизированном исследовании GeparQuinto (табл. 1) при добавлении бевацизумаба 15 мг/кг к стандартной терапии таксанами и антрациклинами (4 курса эпирубицин 90 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, затем – 4 курса доцетаксела 100 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели) удалось достигнуть существенного увеличения частоты пПР с 27,9% в группе стандартной терапии до 30,9% в группе терапии бевацизумабом (p=0,003) [26].

Попытки интенсификации режимов неоадьювантной ХТ включали введение в схему терапии антиметаболитов. В рандомизированном исследовании NSABP В-40 (табл. 1) был оценен вклад добавления различных антиметаболитов в эффективность различных режимов неоадьювантной ХТ. В рамках данного исследования пациентки получали 4 курса терапии с использованием одного из следующих режимов: 1) доцетаксел 100 мг/м² в/в 1 раз в 21 день; 2) доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 1650 мг/м² внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед.; 3) доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели. На втором этапе неоадьювантной ХТ всем пациенткам проводилось 4 курса терапии по схеме доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день +

циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели. Помимо этого часть пациенток получала в комбинации с неoadьювантной ХТ бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели. В результате данного исследования не было получено статистически значимых различий в частоте достижения пПР между группами стандартной ХТ, включающей таксаны и антрациклины, а также режимов с добавлением антиметаболитов. В то же время интенсификация режима химиотерапии за счет добавления к комбинации антиметаболита характеризовалась более высокой токсичностью [8].

Таблица 1 – Эффективность различных режимов неoadьювантной химиотерапии с включением таксанов и антрациклинов при РМЖ с тройным негативным фенотипом

Автор	Стадия	Количество пациентов	Режим химиотерапии	Частота пПР
Carey L. и соавт., 2007 [11]	T2-4 N0-3	34	6 AC	27%
Tourneau C., 2012 [41]	T2 N0-1	55	EC + 5-FU 700 мг/м ² дни 1-5 21-дневного курса	47%
Rastogi P., 2008 [62]	N+ – 30% T3 – 28%	2411	4AC, затем 4 курса доцетаксел 75 мг/м ² , интервал 21 день	26,1%
Rouzier R., 2005 [64]	T2 N0-1	22	4AC, затем паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно, №12	45%
Скрыпникова М.А., 2012 [4]	IIA-IIIС	20	доксорубин 20 мг/м ² , еженедельно №19 + капецитабин 1500 мг/сут внутрь. + циклофосфамид 50 мг/сут внутрь	35%

Gerber B., 2013 [26]	Любая	336	4АС + бевацизумаб 15 мг/кг, затем доцетаксел 75 мг/м ² + бевацизумаб 15 мг/кг 1 день 21-дневного цикла, №4	30,9%
-------------------------	-------	-----	--	-------

АС – доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600, мг/м², интервал 21 день; ЕС – эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м², интервал 21 день;

5-FU – 5-фторурацил;

1.3.2 Теоретическое обоснование включения производных платины в режимы неoadьювантной химиотерапии при ТНPMЖ

Теоретическим обоснованием включения производных платины в режимы неoadьювантной ХТ ТНPMЖ является высокая частота – около 10% наследственных мутаций гена *BRCA1*, а также присутствие других молекулярных признаков схожести ТНPMЖ с *BRCA*-ассоциированным (т.н. *BRCA*-ness). При нарушении функции гена *BRCA1* в опухолевой клетке образуется дефект гомологичной рекомбинации, что затрудняет репарацию двунитевых разрывов, наносимых препаратами платины и другими алкилирующими агентами. Однако на долю *BRCA1*-ассоциированного PMЖ приходится около 30% опухолей. Было показано, что базальноподобный PMЖ зачастую обладает комплексом молекулярно-генетических изменений, к которым относятся *BRCA1*-дисфункция, включающая в себя соматические мутации, эпигенетические перестройки, а также снижение экспрессии *BRCA1* и белков ко-регуляторов. Комплекс данных изменений приводит к нарушениям гомологичной рекомбинации, характерным для мутированного *BRCA1*. Исследования, посвященные применению режимов неoadьювантной ХТ с включением цисплатина при ТНPMЖ, приведены в таблице 2.

1.3.3 Эффективность и токсичность режимов с включением цисплатина

Первым опытом неoadьювантного применения цисплатина была работа Byrski T. и соавт. В данное исследование были включены больные с наследственными мутациями гена *BRCA1*. Всем больным проводилось 4 курса

неoadьювантной ХТ цисплатином в монорежиме. Частота пПР составила 45% [9]. Полученные результаты послужили основанием для более широкого изучения производных платины в неoadьювантной ХТ ТНРМЖ. Результаты применения режимов неoadьювантной ХТ при ТНРМЖ с включением цисплатина представлены в таблице 2.

В исследовании II фазы Cancellò G. и соавт. интенсификация режима достигалась за счет введения цисплатина, а также метрономного воздействия цитостатиков. В исследовании приняли участие 34 пациентки первично-операбельным и местно-распространенным РМЖ, которые получали ХТ по схеме: эпирубицин 25 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни, цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день, 5-ФУ 200 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия в течение 21 дня; суммарно проводилось 4 курса терапии каждые 3 нед., далее на фоне метрономной терапии циклофосфамидом 50 мг/сут. внутрь ежедневно проводилось 12 еженедельных введений паклитаксела 90 мг/м² в/в. Режим характеризовался приемлемой токсичностью, частота нейтропении 3-4 ст. составила 38%, анемии 3-4 ст. – 3%. Частота пПР составила 65% [10].

В работе Frasci и соавт. изучена эффективность еженедельного режима неoadьювантной ХТ при первично-операбельном РМЖ, включавшего 8 еженедельных введений цисплатина 30 мг/м², паклитаксела 120 мг/м² и эпирубицина 50 мг/м². Лечение проводилось с первичной профилактикой нейтропении с помощью Г-КСФ). Частота пПР составила 62% [24]. Режим характеризовался приемлемым профилем токсичности, среди негематологической токсичности превалировала полинейропатия, однако авторами не сообщалось о потребности в редукации дозы паклитаксела в связи с нейротоксичностью.

В исследовании Игнатовой Е.О. и соавт. в рамках изучена эффективность и токсичность неoadьювантной ХТ с использованием схожего режима: доксорубицин 25 мг/м² в/в 1-й день + цисплатин 30 мг/м² в/в в 1-й день + паклитаксел 100 мг/м² в/в в 1-й день, 8 еженедельных введений (+ Г-КСФ 5 мг/кг со 2-го по 4-й дни после каждого введения химиопрепаратов). В исследовании сообщается о результатах лечения 42 пациенток с первично операбельным

ТНРМЖ; частота пПР составила 65%, что сопоставимо с результатами Frasci с соавт. [1].

В исследовании Diaz-Correa E. с соавт. больные 19 больных местно-распространенным ТНРМЖ на первом этапе лечения получали 4 курса ХТ по схеме АС в дозоинтенсивном режиме (доксорубин 55 мг/м² + циклофосфамид 550 мг/м² 1 раз в 14 дней с поддержкой Г-КСФ), затем 4 курса ХТ по схеме паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни (либо доцетаксел 100 мг/м² в/в в 1-й день) + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса терапии. Сообщается о высокой частоте пПР – 84%, однако небольшое количество больных требует дальнейшего изучения данного режима [18].

В исследовании II фазы Ezzat A. и соавт. был оценен вклад безантрациклиновых режимов в эффективность неoadьювантной ХТ (таблица 2). В исследование было включено 126 больных местно-распространенным РМЖ, в 45 случаях опухоли имели тройной негативный фенотип. Все больные получали 4 курса лечения комбинацией паклитаксела 135 мг/м² в 1 день и цисплатина 75 мг/м² в 1 день 21-дневного цикла терапии. Частота пПР в группе опухолей с тройным негативным фенотипом составила 38%. Всем пациенткам, принявшим участие в данном исследовании, проводилась адьювантная ХТ по схеме FАС или АС [21].

Таблица 2 – Эффективность режимов неoadьювантной химиотерапии с включением цисплатина при ТНРМЖ

Автор	Стадия	Количество пациентов	Режим	Частота пПР
Cancello и соавт., 2015 [10]	T1-4 N0-3	34	4 курса - эпирубицин 25 мг/м ² 1,2 д + цисплатин 60 мг/м ² 1д + 5-FU 200 мг/м ² /сут.– 21-дневная инфузия; курс – 21 день, затем паклитаксел 90 мг/м ² еженедельно, №12 +	56%

			циклофосфамид 50 мг/сут. ежедневно.	
Frasci и соавт., 2009 [24]	T1-2; N0-1	74	цисплатин 30 мг/м ² + паклитаксел 120 мг/м ² + эпирубицин 50 мг/м ² , еженедельно, №8 + Г-КСФ	62%
Ezzat и соавт., 2004 [21]	T3-4 N0-3	45	Паклитаксел 135 мг/м ² 1д + цисплатин 75 мг/м ² 1д; курс 21 день	38%
Игнатова Е.О., 2015 [1]	T1-2 N0-1	42	цисплатин 30 мг/м ² + паклитаксел 100 мг/м ² + доксорубицин 25 мг/м ² , еженедельно, №8 +Г-КСФ №8.	65%
Diaz- Correa и соавт., 2014 [18]	T1-4 N0-3	19	4АС (55/550 мг/м ²) 1 раз в 14 дней + Г-КСФ, затем паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно, №12 + цисплатин 75 мг/м ² 1 раз в 21 день № 4	84%

АС – доксорубицин + циклофосфамид; 5-FU – 5-фторурацил; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Вклад таргетных препаратов в эффективность неоадьювантной ХТ изучался в комбинации с платиносодержащей ХТ. В исследовании Jovanovic В. и соавт. приняли участие 145 пациенток. Больные были рандомизированы в 2 группы: еженедельной терапии (№12) паклитакселом 80 мг/м² в/в и цисплатином 30 мг/м² в/в в сочетании с эверолимусом 5 мг/сут. внутрь ежедневно или плацебо. Не было получено статистически значимых различий в частоте пПР в исследуемых группах. В то же время в группе терапии эверолимусом была отмечена более высокая частота мукозитов, гепатотоксичности, а также нейтропении [33].

1.3.4 Эффективность и токсичность режимов с включением карбоплатина

Представителем следующего за цисплатином поколения производных платины является карбоплатин. Препарат обладает меньшим эметогенным, астенизирующим эффектом, а также нефротоксичностью, однако, более токсичен в отношении клеток крови, карбоплатина ассоциируется с увеличением гематологической токсичности. Исследования, в которых изучалась роль карбоплатина в неoadьювантной ХТ ТНРМЖ, представлены в таблице 3.

Цисплатин и карбоплатин сопоставимы по эффективности при РМЖ, однако, рандомизированных исследований с прямым сравнением этих препаратов не проводилось. В ретроспективном исследовании Hurley и соавт. (таблица 3) был проведен анализ эффективности платиносодержащей химиотерапии по схеме: 4 курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день), затем паклитаксел 80 мг/м² еженедельно, №12 + цисплатин 75 мг/м² 1 раз в 21 день, 4 курса или карбоплатин АУС6 1 раз в 21 день, 4 курса. Частота пПР различалась в зависимости от стадии опухолевого процесса: при II/IIIА стадиях частота пПР составила 39,3%, против 20,0% при IIIВ/IIIC стадиях (p=0,014). В рамках данного исследования 67% пациенток получили цисплатин-содержащий режим, 33% пациенток лечились с применением карбоплатина. В анализе было показано, что в отношении частоты пПР цисплатин превосходит карбоплатин: частота пПР при применении цисплатина составила 36% против 21% для группы карбоплатина (p=0,072) [31].

В многоцентровом рандомизированном исследовании GEICAM/2006-03 в рамках неoadьювантной ХТ проводились 4 курса терапии по схеме ЕС (эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1 день 21-дневного курса), далее 4 курса терапии доцетакселом 100 мг/м² + карбоплатин АУС6/плацебо в 1 день 21-дневного курса (табл. 3). В данном исследовании не было получено значимых различий в частоте пПР, которая составила 35 и 30% в группах карбоплатина и плацебо соответственно (p=0,606). Токсичность сравнивавшихся режимов была сопоставимой [5].

В рандомизированном исследовании GeparSixto приняли участие 315 больных ТНРМЖ II и III стадий. В данном исследовании проводилось 18 еженедельных введений липосомального доксорубина 20 мг/м², паклитаксела 80 мг/м² и карбоплатина AUC2/плацебо, все больные получали также бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 недели. Было показано статистически значимое увеличение частоты пПР при использовании режима терапии с включением карбоплатина: 52,3 и 36,9% в группах карбоплатина и плацебо соответственно ($p=0,005$). Включение карбоплатина усугубляло гематологическую токсичность: частота нейтропении 3-4 ст. составила 65 и 27%, тромбоцитопении 3-4 ст. – 14 и 1% в группах карбоплатина и плацебо соответственно. В связи с гематологической токсичностью в 48% случаев проводилась редукция дозы карбоплатина (с AUC2 до AUC1,5), а в 39% случаев в связи с токсичностью лечение было прекращено досрочно. Таким образом, несмотря на высокую эффективность данного режима, лечение характеризовалось высокой токсичностью [49].

Эффективность карбоплатина в составе режима неоадьювантной химиотерапии была изучена также в исследовании CALGB 40603 (табл. 3). В исследовании приняли участие 433 пациентки со II-III стадиями ТНРМЖ, которые получали 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² и 4 курса терапии карбоплатином AUC6/плацебо, на втором этапе неоадьювантной ХТ проводились 4 курса AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1 день) в дозоинтенсивном режиме двухнедельного курса с поддержкой Г-КСФ. Кроме того, больные были рандомизированы в группы бевацизумаба 15 мг/кг и плацебо. Было показано статистически значимое увеличение частоты пПР с 41% в группе плацебо до 54% в группе терапии карбоплатином ($p=0,0029$) [73]. Терапия карбоплатином характеризовалась возрастанием гематологической токсичности: частота тромбоцитопении 3-4 ст. составила 20% в сравнении с 3% в группе плацебо, нейтропении 3-4 ст. – 56% случаев в сравнении с 27% в группе плацебо, при этом частота фебрильной нейтропении составила 26%. Таким образом, высокоэффективный режим с включением карбоплатина оказался значительно

токсичнее стандартного таксан-антрациклин режимов. В данной работе полный курс лечения без редукции доз и досрочного прекращения ХТ удалось провести только 12% пациенток.

В исследовании II фазы Sharma P. и соавт. в качестве неоадьювантной ХТ применялся безантрациклиновый режим. В результате 6 курсов ХТ доцетакселом 75 мг/м² в 1 день и карбоплатином АUC6 в 1 день 21-дневного цикла пПР были достигнуты в 55% случаях. Протокол лечения включал в себя плановую профилактическую терапию Г-КСФ, с чем может быть связана низкая частота токсичности 3-4 ст. – 7%. У большинства больных в данном исследовании была I-II стадии заболевания и только у трети больных были местно-распространенные первично не операбельные опухоли. Частота пПР в этом исследовании зависела от размера первичной опухоли и состояния регионарных лимфоузлов. Частота пПР при первично операбельных опухолях достигла 63%, а при местно-распространенных только 37% (p=0,02) [71].

1.3.5 Эффективность и токсичность режимов с включением PARP-ингибиторов

В последнее десятилетие перечень препаратов, используемых для лечения РМЖ, пополнился группой PARP-ингибиторов, которые селективно подавляют функцию фермента поли-ФДФ-рибозополимеразы, восстанавливающего двунитевые разрывы ДНК, наносимые производными платины. С учетом этих данных предполагалось, что производные платины и PARP-ингибиторы должны оказывать синергичный противоопухолевый эффект. В исследовании ISPY-2 приняли участие 60 пациенток, на первом этапе лечения проводилось 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² и 4 курса карбоплатина АUC6 + велипариб 100 мг/сут. в исследовательской группе либо плацебо в контрольной группе, затем всем больным проводилось 4 курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1 день) в дозоинтенсивном режиме с поддержкой Г-КСФ. Комбинации карбоплатина с велипарибом показала преимущество над карбоплатином (+ плацебо) в частоте пПР: 51% против 26%. Однако, с учетом

дизайна данного исследования невозможно выделить вклад каждого препарата (карбоплатина, велипариба) в вероятность достижения пПР [65].

В 2018 г. опубликованы результаты исследования III фазы BrighTNess, целью которого была оценка вклада велипариба в эффективность режима неоадьювантной ХТ, включающего таксаны, антрациклины и карбоплатин. В рамках данного исследования 634 пациентки были рандомизированы в 3 группы терапии:

- паклитаксел 80 мг/м² еженедельно №12 + карбоплатин АUC6 1 раз в 21 день + велипариб 100 мг/сут. ежедневно;
- паклитаксел 80 мг/м² еженедельно №12 + карбоплатин АUC6 1 раз в 21 день + велипариб/плацебо;
- паклитаксел 80 мг/м² еженедельно, №12 + карбоплатин/плацебо + велипариб/плацебо.

На втором этапе неоадьювантной ХТ всем пациенткам проводилось лечение по схеме AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) в стандартном (каждые 3 нед.) или дозоинтенсивном (каждые 2 нед.) режиме. Было показано статистически значимое увеличение частоты пПР в группе терапии «паклитаксел + велипариб + карбоплатин» в сравнении с группой терапии паклитакселем в монорежиме: 53% против 31% ($p=0,0001$). Однако при сравнении групп терапии «паклитаксел + велипариб + карбоплатин» и «паклитаксел + карбоплатин» существенных различий в частоте пПР получено не было: 53% против 58% ($p=0,36$). При эксплоративном сравнении групп терапии «паклитаксел + карбоплатин» и паклитаксел в монорежиме было выявлено статистически значимое преимущество в частоте пПР при добавлении карбоплатина: 58% против 31% ($p<0,0001$). Мутации BRCA1 были выявлены у 15% пациенток, однако, значимых различий в частоте пПР в зависимости от мутационного статуса получено не было [45].

Таблица 3 – Эффективность режимов неоадьювантной ХТ с включением карбоплатина при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

Исследование	Стадия	N	Режим ХТ	Частота пПР
GeparSixto, 2014 [49]	II-III ст	315	T 80 мг/м ² (w)+ nPLD 20 мг/ ² (w) + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 недели ± карбо AUC 1.5-2 (w), №18	53,2% - карбо 36,9 % - без карбо
GEICAM/2006-03, 2012 [5]	II-III ст	94	4 ЕС -> доцетаксел 75 мг/м ² + карбо AUC6/плацебо 1 раз в 3 недели, №4	35% - карбо 30% - без карбо
ISPY-2, 2016 [64]	II-III ст	60	T 80 мг/м ² еженедельно, №12 + карбо AUC6 1 раз в 3 недели + велипариб/плацебо 100 мг/сут -> 4 ddAC	51% - карбо + велипариб 26% - карбо + плацебо
Sharma P и соавт., 2016[71]	70%- II 30% - III	190	доцетаксел 75 мг/м ² + карбоплатин AUC6 1 день 21-дневного цикла, №6	63% - II ст 37% III ст

ddAC – доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², интервал – 14 дней; T- паклитаксел; nPLD - непегилированный липосомальный доксорубицин; ЕС – эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², 1 раз в 21 день; карбо - карбоплатин, w – еженедельно

1.3.6 Эффективность комбинации иммунотерапии и химиотерапии в неоадьювантном режиме при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

Применение ингибиторов контрольных точек становится стандартом терапии солидных опухолей. При раке молочной железы экспрессия лигандов программируемой клеточной смерти (PD-L1) определяется преимущественно на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, а не на клетках опухоли, что может приводить к супрессии иммунного ответа организма [66]. Таким образом,

применение PD-L1 ингибиторов является потенциально эффективной опцией терапии тройного негативного рака молочной железы.

Ранее, на основании исследования IMPASSION130 была зарегистрирована комбинация наб-паклитаксела и атезолизумаба в качестве 1 линии терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы с экспрессией PD-L1. По результатам данного двойного слепого рандомизированного исследования III фазы добавление атезолизумаба в когорте пациенток с PD-L1-позитивными опухолями позволяет увеличить медиану ВВП с 5,0 до 7,5 мес. ($p < 0,01$), а медиану ОБ с 15,5 до 25,0 мес. Важно отметить, что данный анализ не являлся запланированным, ввиду отсутствия различий по показателям ОБ и ВВП в общей когорте пациенток, получавших терапию в рамках данного клинического исследования [68].

Первый опыт применения иммунотерапии в комбинации с неoadьювантной химиотерапией был представлен в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-522. В данном исследовании приняли участие 1174 пациентки со ПА-ШВ стадиями рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Рандомизация пациенток осуществлялась в соотношении 2:1 в группы химиотерапии + пембролизумаб и химиотерапии + плацебо. Объем неoadьювантной химиотерапии включал 4 курса терапии по схеме карбоплатин АUC5 1 раз в 21 день + паклитаксел 80 мг/м² 1,8,15 дни, затем проведение 4 курсов 2 этапа неoadьювантной ХТ по схеме доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день. Введение пембролизумаба 300 мг/плацебо осуществлялось в 1 день цикла неoadьювантной ХТ, затем предусматривалось проведение 9 введений пембролизумаба/плацебо в адьювантном режиме. Стратификация пациенток осуществлялась на основании стадии заболевания, а также экспрессии PD-L1, оцененной при помощи антител ICH 22C3 (определение экспрессии PD-L1 в отношении PD-L1-позитивных клеток, включая клетки опухолевой стромы, к общей клеточности опухоли).

Частота достижения пПР в группе пациенток, которым была проведена химиотерапия в комбинации с пембролизумабом составила 64,8%, в группе

пациенток, которым была проведена неоадьювантная ХТ + плацебо, частота достижения пПР составила 51,2% ($p < 0,001$). При оценке частоты достижения пПР в зависимости от PD-L1-статуса было показано, что в когорте пациенток с PD-L1-положительными опухолями ($CPS > 1$), добавление пембролизумаба к химиотерапии позволяет увеличить частоту достижения пПР с 54,9% до 68,9%, а в когорте пациенток с PD-L1-негативными опухолями при добавлении пембролизумаба частота достижения пПР была увеличена с 30,3% до 45,3%.

Частота развития нежелательных явлений составила 99,0% в группе химиоиммунотерапии и 99,7% в группе химиотерапии. Важно отметить, что частота серьезных нежелательных явлений (потребовавших госпитализации в стационар) составила 19,5% в группе химиотерапии и 32,5% в группе химиотерапии и пембролизумаба. На фоне применения пембролизумаба в 13,7% случаев отмечено развитие гипотиреоза, в 4,6% - гипертиреоза, в 3,8% - иммуно-опосредованной кожной токсичности 3 степени, а в 1,3% случаев на фоне применения пембролизумаба отмечено развитие надпочечниковой недостаточности 3 ст. Частота гематологической токсичности значимо не отличалась между группами терапии [69].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы IMPASSION031 был оценен вклад атезолизумаба в достижение пПР при тройном негативном раке молочной железы. В данном исследовании приняли участие 333 пациентки со II-III стадиями рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы неоадьювантной ХТ + атезолизумаб и неоадьювантной ХТ + плацебо. Режим неоадьювантной ХТ предполагал терапию наб-паклитакселом 125 мг/м² 1,8,15 дни 28-дневного цикла до 12 недель на фоне введения атезолизумаба 840 мг/плацебо в 1 и 15 дни цикла, затем 4 курса химиотерапии по схеме: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² с поддержкой Г-КСФ; интервал 14 дней. Введение атезолизумаба 840 мг/плацебо проводилось в 1 день каждого цикла терапии. Определение экспрессии PD-L1 проводилось при помощи

антител SP142 Ventana, PD-L1-положительными считались опухоли с экспрессией PD-L1 более чем на 1% инфильтрирующих опухоль иммунных клеток.

В общей популяции больных частота достижения пПР на фоне неoadьювантной ХТ + плацебо составила 58% против 41% в группе химиотерапии и атезолизумаба ($p=0,0044$). В когорте PD-L1-положительных опухолей частота достижения пПР на фоне применения комбинации атезолизумаба и химиотерапии составила 69% против 49% в группе химиотерапии ($p=0,021$). Частота достижения пПР в когорте PD-L1-негативных опухолей при применении комбинации атезолизумаба и химиотерапии составила 48% против 34% при применении химиотерапии. Частота развития серьезных нежелательных явлений (потребовавших госпитализации) при добавлении атезолизумаба к проводимой неoadьювантной ХТ составила 30% против 18% на фоне применения химиотерапии + плацебо. Частота развития гипотиреоза на фоне применения атезолизумаба составила 7%, также в 10% случаев введение атезолизумаба сопровождалось развитием инфузионной реакции. На фоне применения атезолизумаба не было отмечено развития тяжелых иммуноопосредованных осложнений, таких как пневмонит, миокардит, гепатит и миастения [50].

Использование интенсифицированных режимов неoadьювантной ХТ ассоциировано с повышением частоты нежелательных явлений. При этом несмотря на интенсификацию режима ХТ пока не удается увеличить частоту пПР выше 60-65%. В связи с этим представляется актуальным поиск факторов, позволяющих выделить группу пациенток с диагнозом местно-распространенного ТНМЖ, которые получают наибольшую пользу от проведения интенсифицированной ХТ.

1.4 Факторы, предсказывающие достижение пПР при ТНМЖ

1.4.1 Особенности первичной опухоли

1.4.1.1 Индекс пролиферации Ki67

В качестве одного из предикторных факторов достижения пПР при ТНМЖ может быть рассмотрен индекс пролиферации Ki67. Этот маркер экспрессируется

в клетках, находящихся в различных фазах митотического цикла, но не определяется в клетках, находящихся в фазе G₀.

Известно, что базальноподобный РМЖ как наиболее распространенный подтип тройного негативного варианта характеризуется высокими значениями Ki67 (более 20%). В ряде клинических исследований показано, что высокий уровень Ki67 ассоциируется с увеличением частоты достижения пПР [53]. В то же время в других исследованиях уровень Ki67 не оказал предиктивного действия в отношении вероятности пПР. Эти различия могут быть объяснены недостаточной мощностью исследований, а также различным пороговым уровнем Ki67, и использованным авторами. В табл. 4 представлены результаты исследований, посвященных изучению предикторной роли Ki67 при ТНРМЖ. В исследовании Fasching и соавт. было показано также, что медиана Ki67 первичной опухоли в группе пациенток с пПР составила 50,6%, а в группе пациенток с резидуальной опухолью – 26,7% [74].

1.4.1.2 Степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли также может быть рассмотрена в качестве предиктора достижения пПР при ТНРМЖ. В исследовании GEICAM/2006-03 был проведен анализ влияния степени дифференцировки на эффект проводимой неоадьювантной ХТ. Степень дифференцировки опухолевых клеток коррелировала с повышением частоты достижения пПР, что может быть объяснено большей чувствительностью к цитотоксическим агентам опухолей с высокой митотической активностью [5]. В исследовании Jung и соавт. при однофакторном анализе было показано, что в группе с пПР в 62% случаев опухоль имела низкую степень дифференцировки (т.е. G3), в то время как при резидуальной опухоли примерно в таком же проценте случаев (62,3%) степень дифференцировки была умеренной (G2) (p=0,002) [34]. Вклад степени дифференцировки в достижение пПР при проведении неоадьювантной ХТ при тройном негативном РМЖ представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Влияние уровня Ki67 на вероятность достижения пПР

Автор	Пороговое значение Ki67	Частота пПР при высоком Ki67	Частота пПР при низком Ki67	P
Fasching P.A., 2011[22]	13%	29%	4,3%	< 0.00001
Humbert O., 2015[29]	50%	50%	18%	0,079
Keam B., 2011[37]	10%	13,3%	0%	0,019
Kim T., 2015[38]	10%	19,5%	5,9%	0.056
Kraus JA., 2012[39]	25%	99%	86%	0,208
Li X., 2011[43]	50%	51,9%	14,3%	0,019
Masuda H., 2011[47]	50%	50%	15%	0,04
Montagna E., 2010[51]	20%	30,8%	16,7%	<0,0001

1.4.1.3 Очаги некроза в опухоли

Помимо изучения степени дифференцировки опухолевых клеток, целесообразна оценка наличия очагов некроза в исследуемом материале. Образование очагов некроза является отражением низкой васкуляризации опухоли и гипоксии, что может быть причиной снижения эффективности ХТ вследствие затрудненной доставки лекарственного препарата к цели [74]. В исследовании Jung и соавт. было показано, что в группе с пПР низкая частота некрозов в первичной опухоли была выявлена в 75,8%, а при резидуальной опухоли – только в 46,8% (p=0,001). При многофакторном анализе была доказана негативная предикторная роль внутриопухолевых некрозов в отношении частоты

достижения пПР (ОР 0,359; $p=0,018$) [61]. Эти данные подтверждают результаты ранее опубликованных работ, показывающих негативное предикторное значение опухолевых некрозов в отношении частоты достижения пПР [56].

Таким образом, дополнительные знания об особенностях морфологического строения первичной опухоли могут помочь в прогнозировании достижения пПР в случае неoadьювантного лечения. Эта информация входит в перечень стандартной гистологической и иммуногистохимической оценки опухолевой ткани, не требует дополнительных дорогостоящих исследований и доступна в повседневной клинической практике.

1.4.1.4 Значение лимфоидной инфильтрации опухоли

В последнее десятилетие особое внимание исследователей уделяется изучению опухолевого микроокружения, в частности лимфоидной инфильтрации опухоли, играющей ключевую роль в противоопухолевом ответе макроорганизма. В настоящее время убедительно показаны предиктивные и прогностические свойства ТИЛ при ТНРМЖ: выраженная лимфоидная инфильтрация (так называемые иммунологически «горячие» опухоли) ассоциируется с увеличением частоты пПР в случае неoadьювантной терапии, а также более высокими показателями БРВ и ОВ. Основные исследования, в которых было оценено предикторное значение лимфоцитарной инфильтрации опухоли представлены в таблице 5. Выраженность иммунной реакции детерминирована генетически. Важна не только количественная, но и качественная характеристика ТИЛ, т.е. соотношение различных субпопуляций, а также динамика их количества и состава в процессе химиотерапии.

Ряд исследователей сходится во мнении, что воздействие цитостатиков может модулировать иммунную реакцию за счет высвобождения в результате гибели опухолевых клеток дополнительного количества антигенов, которые в дальнейшем презентуются дендритными клетками Т-лимфоцитам, что приводит к их усиленному делению и созреванию и, как следствие, активации иммунной противоопухолевой реакции макроорганизма.

Оценка выраженности лимфоидной инфильтрации производится по обычному гистологическому препарату, окрашенному гематоксилином и эозином; правила оценки регламентированы рекомендациями американского общества патологов, однако, для определения субпопуляционного состава ТИЛ требуется иммуногистохимическое исследование.

Таблица 5 – Частота пПР в зависимости от выраженности лимфоидной инфильтрации опухоли

Исследование	Количество пациентов	Частота пПР при высокой ТИЛ	Частота пПР при низкой ТИЛ
Denkert C., GeparTrio, 2010[15]	442	48,1%	12,6%
Issa-Nummer Y., GeparQuinto, 2013[32]	104	44,2%	30,3%
Denkert C., GeparSixto, 2015[16]	314	57,3%	40,0%

В исследовании Jung Y. и соавт., помимо морфологических характеристик первичной опухоли, была оценена степень лимфоидной инфильтрации и ее влияние на частоту пПР при ТНРМЖ. Уровень ТИЛ оценивался согласно рекомендациям группы по изучению ТИЛ; в зависимости от выраженности лимфоидной инфильтрации в образцах опухолевой ткани больные были разделены на 4 группы. При однофакторном анализе не было получено статистически значимых различий в частоте достижения пПР между исследуемыми группами. При разделении больных на 2 группы (с высоким и низким содержанием ТИЛ) с уровнем разделения 60%, было показано, что в группе с пПР в 65,2% выраженность лимфоидной инфильтрации была расценена как высокая, в то время как в группе с резидуальной опухолью в 59,7% случаев выраженность лимфоидной инфильтрации была расценена как низкая ($p=0,003$) [34].

В исследовании Nathan и соавт. иммуногистохимическое определение ТИЛ было дополнено определением экспрессии генов, ассоциированных с ТИЛ (*CD19*, *CD3D*, *CD48*, *GZMB*, *LCK*, *MS4A1*, *PRF1*, и *SELL*). При однофакторном анализе была показана положительная предиктивная роль высокой степени инфильтрации ТИЛ ($p < 0,0001$; OR 6,325) в отношении достижения пПР после неoadьювантной ХТ при опухолях с отрицательной экспрессией РЭ и РП [79].

В метаанализе 13 исследований было показано, что значение отдельных субпопуляций ТИЛ для достижения пПР неравноценно. Однофакторный анализ показал, что независимой предиктивной способностью обладают субпопуляции CD4+, CD8+, FOXP3+, в то время как CD3+ практически не обладают предиктивным значением в отношении достижения пПР [46]. В исследовании Ladoire и соавт. была выделена только одна субпопуляция ТИЛ – CD8+, имеющая предиктивное значение в отношении достижения пПР [40]. В исследовании García-Martínez E. и соавт. было показано, что предиктивным значением в отношении пПР обладает экспрессия CD4+ лимфоцитов в опухолевой ткани (OR 2,03, $p=0,002$) [25].

1.4.2 Особенности макроорганизма

1.4.2.1 Мутационный статус BRCA

Главной функцией белкового комплекса BRCA1 является регуляция восстановления двухнитевых разрывов ДНК с помощью механизма гомологичной рекомбинации. Результатом дисфункции BRCA1 является нарушение *BRCA1*-ассоциированного механизма репарации ДНК в спорадических опухолях. Как следствие эти опухоли могут быть чрезвычайно чувствительны к ДНК-повреждающим цитостатикам – производным платины, которые вызывают двухнитевые разрывы ДНК. В связи с поломкой механизма гомологичной рекомбинации в клетках с нарушением функции BRCA1 не происходит восстановление ДНК. Таким образом, клетки не могут осуществлять репликацию ДНК, что приводит к их гибели. В результате ряда клинических исследований было показано, что наличие герминальных мутаций BRCA1 ассоциировано с большей частотой пПР при проведении неoadьювантной ХТ [6].

В исследовании Agun В. и соавт. было показано, что при применении стандартных таксан-антрациклин содержащих режимов неoadьювантной ХТ частота пПР статистически значимо различается в группах носителей герминальной мутации *BRCA1* и при диком типе гена – 45,6% против 22,4% ($p<0,01$). В исследовании Wang С. и соавт, проведенном в азиатской популяции больных, также были получены статистически значимые различия в частоте пПР в зависимости от статуса гена *BRCA1*: в группе пациенток с наследственной мутацией *BRCA1*, получавших ХТ на основе антрациклинов, частота пПР составила 57,1% против 29,0% в группе дикого типа *BRCA1* ($p<0,01$). В рамках данного исследования была сформирована группа пациенток, получавших неoadьювантную ХТ на основе паклитаксела и карбоплатина. В данной группе частота пПР составила 40,0% при наличии наследственной мутации *BRCA1* и 32,9% при ее отсутствии, различия не достигли статистической значимости ($p=0,78$) [76].

В ряде исследований не было показано предиктивного значения герминальной мутации *BRCA1* в отношении вероятности достижения пПР при ТНРМЖ. В исследовании Sharma Р. и соавт. частота ПР при наличии наследственной мутации *BRCA1* составила 59%, при диком типе *BRCA1* – 56% ($p=0,83$) [71].

В 2017 г. опубликован анализ эффективности препаратов платины в зависимости от мутационного статуса *BRCA1* по материалам исследования GeparSixto. В рамках данной работы проведено секвенирование генов *BRCA1*, *BRCA2* в 291 образцах периферической крови. Мутации гена *BRCA1* выявлены в 14,8% случаев, мутации *BRCA2* – в 3,4%. При анализе частоты пПР в зависимости от мутационного статуса было показано, что в группе пациенток, не получавших карбоплатин, частота пПР среди носителей мутации *BRCA1/2* составила 66,7%, а среди пациенток с диким типом *BRCA1/2* – 36,4%. Добавление карбоплатина к режиму лечения привело к увеличению частоты пПР до 55% у пациенток с диким типом *BRCA1/2*, при этом частота пПР среди носителей мутаций *BRCA1/2* осталась на прежнем уровне – 65,4% [28].

Эти различия с результатами работ Byrski T. и соавт. [9], показывающих увеличение частоты пПР у носителей мутации *BRCA1* на фоне неoadьювантной ХТ цисплатином в монорежиме, могут быть объяснены популяционными различиями в локусах мутаций *BRCA1*.

Вероятно, при различных мутациях опухоли имеют различную чувствительность к препаратам платины. В доклиническом исследовании Drost и соавт. было показано, что в структуре белка BRCA 1 имеется RING-домен, ответственный за связь с убиквитином и разрушение белка. При возникновении мутации, приводящей к нарушению структуры RING-домена, в опухолевой клетке повышается концентрация функционально активного белка BRCA1, в связи с чем не происходит нарушения процесса гомологичной рекомбинации [19].

1.4.2.2 Ожирение (индекс массы тела)

Ожирение является доказанным фактором увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности. В ряде популяционных исследований было показано, что ожирение ассоциировано с повышением риска развития рака эндометрия, рака яичников, а также рака молочной железы [59]. При различных подтипах РМЖ патогенез негативной роли ожирения различен. Так, при гормонозависимых опухолях жировая ткань является одним из поставщиков веществ, трансформирующихся в эстрогены. При гормононезависимом РМЖ, в частности тройном негативном, механизм отрицательного влияния на эффективность терапии иной. Дело в том, что дозирование химиотерапевтических препаратов в большинстве случаев производится с учетом площади поверхности тела, однако, в ситуации, когда площадь поверхности тела превышает $2,2 \text{ м}^2$, расчет ведется на $2,2 \text{ м}^2$, а не на реальное значение данного показателя [27]. Такой принцип расчета доз препаратов предполагает, что пациентки, страдающие выраженным ожирением получают меньшую дозу препаратов, что может негативно сказываться на результатах лечения. Боязнь токсических эффектов может способствовать еще большему негласному занижению доз химиопрепаратов, что, безусловно,

сказывается негативным образом на результатах лечения, особенно при ТНРМЖ, при котором крайне важно соблюдение дозовой интенсивности.

В работе Fontanella С. и соавт. был проведен анализ результатов лечения более 8000 пациенток, получавших неoadьювантную ХТ в рамках проспективных исследований. Лечение пациенток, страдающих ожирением, значительно чаще ассоциировалось с развитием негематологической токсичности: 36,8% в группе пациенток с нормальным весом и 42,1% – при тяжелом ожирении (ИМТ>40) ($p=0,002$). В то же время в связи с особенностями режима дозирования препаратов в группе пациенток с ожирением была отмечена меньшая частота гематологической токсичности: 77,2% против 90,0% в группе пациенток с нормальным ИМТ ($p=0,016$). При анализе результатов терапии пациенток, принимавших участие в исследованиях GeparQuattro и GeparQuinto, было показано, что тяжелое ожирение является фактором редукции дозы таксанов: только 66,0% пациенток с тяжелым ожирением получили планируемую дозу таксанов, при этом в группе пациенток с нормальным ИМТ эта цифра составила 71,1% ($p<0,001$). При анализе непосредственных результатов лечения было показано, что частота пПР была существенно выше в группе пациенток с нормальным ИМТ в сравнении с пациентками с тяжелым ожирением: 21,2% в сравнении с 18,0% ($p=0,003$) [23].

В проспективном исследовании Karatas F. и соавт. была показана тенденция к снижению частоты пПР при увеличении ИМТ; в этом исследовании приняли участие преимущественно пациентки с люминальными подтипами опухоли и только 20 пациенток имели ТНРМЖ [35].

В публикации Warner E. и соавт. была отдельно проанализирована группа пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли, принимавших участие в исследовании CALGB 40603. Частота пПР в группе пациенток с нормальным ИМТ составила 51,0%. Было показано, что при увеличении ИМТ >30 частота пПР снижалась до 43,8%, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,4$) [78].

1.4.2.3 Состав периферической крови

Соотношение форменных элементов периферической крови (лимфоцитов моноцитов нейтрофилов и тромбоцитов), может являться косвенным отражением системного воспалительного ответа на опухолевый процесс. Ранее было показано, что повышение относительного содержания нейтрофилов в периферической крови является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости [70], а относительная лимфопения является фактором снижения показателей общей и безрецидивной выживаемости [63].

В японском исследовании было показано предиктивное значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови до начала системной терапии: отношение нейтрофилов к лимфоцитам $<3,0$ ассоциировалось с увеличением частоты пПР ($p < 0,001$). Было показано также, что низкий индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам более характерен для молодых пациенток, а также при ТНРМЖ [7].

В ретроспективном исследовании, проведенном в турецкой популяции больных, приняли участие 78 пациенток с различным иммунофенотипом РМЖ, которым была проведена неoadьювантная ХТ таксанами и антрациклинами. На основании ROC-анализа было рассчитано пороговое значение индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам, равное 2,33 [20].

В исследовании Chen Y. и соавт., согласно данным ROC-анализа, пороговым уровнем соотношения нейтрофилов к лимфоцитам оказалось значение 2,06 [13]. Было отмечено также, что при III стадии заболевания отмечалась тенденция к повышению данного показателя, что могло быть связано со снижением частоты пПР при III стадии заболевания в сравнении со II стадией.

В исследовании Xu J. и соавт. в качестве факторов, предикторных в отношении пПР, помимо отношения нейтрофилов к лимфоцитам был также оценен показатель отношения тромбоцитов к лимфоцитам. Было показано, что в группе пациенток с соотношением нейтрофилов к лимфоцитам $<1,67$ выше вероятность пПР (67,3% против 47,1%), сходное предиктивное значение было

показано для отношения тромбоцитов к лимфоцитам $<151,27$ (64,0% против 45,1%) [80].

Оценка влияния отношения тромбоцитов к нейтрофилам в периферической крови на непосредственные результаты неoadьювантной ХТ, а также на отдаленные результаты лечения была показана в другом азиатском исследовании. В качестве порогового уровня было установлено отношение тромбоцитов к лимфоцитам, равное 150. Частота пПР в группе высокого отношения тромбоцитов к нейтрофилам составила 26,9%, в группе низкого отношения – 44,5% ($p=0,019$). Было показано также, что в группе низкого отношения тромбоцитов к нейтрофилам преобладали пациентки старше 56 лет (60,9%; $p=0,001$) [7].

Также имеются работы, посвященные изучению предикторного влияния отношения лимфоцитов к моноцитам в периферической крови перед началом неoadьювантной ХТ. В исследовании Ni и соавт. в качестве порогового значения установлено соотношение лимфоцитов к моноцитам, равное 4,25. В исследовании не было проведено анализа влияния отношения лимфоцитов к моноцитам, однако, было показано, что высокое отношение лимфоцитов к моноцитам ассоциировано с увеличением ВБП (OR 0,678, $p=0,009$) [52].

Описанные исследования обладают рядом ограничений. Во-первых, в данных исследованиях нет разделения на подтипы РМЖ, в связи с чем затруднена оценка реального вклада соотношения лабораторных показателей для каждого варианта РМЖ, в частности тройного негативного фенотипа. Во-вторых, рассмотренные исследования проведены в азиатской популяции и не могут быть однозначно экстраполированы на европейскую популяцию. Таким образом, возникает необходимость оценки влияния на частоту достижения пПР таких показателей как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а также тромбоцитов к лимфоцитам в популяции больных ТНРМЖ в российской популяции пациенток.

Заключение

Анализ данных литературы убедительно показывает целесообразность интенсификации режимов неoadьювантной ХТ при ТНРМЖ, что позволяет увеличить частоту пПР и таким образом улучшить отдаленные результаты

лечения. Интенсификация терапии может осуществляться как за счет уплотнения дозы (с профилактическим назначением Г-КСФ), так и за счет добавления к стандартным режимам дополнительных препаратов, например, производных платины.

Применение иммунотерапии в комбинации с неoadъювантной химиотерапией показывает обнадеживающие результаты в когорте PD-L1-позитивных опухолей. Кроме того, применение иммунотерапии ассоциировано с потенциальным риском развития серьезных иммуноопосредованных осложнений, что лимитирует применение данного метода терапии.

Актуальным является поиск предиктивных маркеров, на основании которых можно выделить группу пациенток, которые получают максимальный эффект от терапии, а также выделить группу пациенток, у которых существенно возрастает токсичность без значимого повышения эффективности лечения.

Перспективными для дальнейшего изучения предикторной роли в отношении достижения пПР являются вариации соотношения форменных элементов периферической крови. Данные показатели позволяют косвенно оценить системную воспалительную реакцию организма.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Процедуры, проводимые в рамках исследования

В исследовании проведен анализ эффективности и токсичности оригинального трехкомпонентного интенсифицированного режима ХТ, а также анализ факторов, предсказывающих вероятность достижения пПР при местнораспространенном ТНРМЖ. По своему дизайну работа является нерандомизированным исследованием II фазы.

Критериями включения в исследование являлись:

- женский пол;
- возраст 18-70 лет;
- впервые выявленный местнораспространенный РМЖ (стадии T₂₋₄N₂₋₃M₀);
- наличие морфологического подтверждения диагноза;
- отрицательные РЭ, РП, HER2 (с учетом возможных погрешностей в определении допускалось включение в исследование больных с минимальной экспрессией РЭ и/или РП, не превышающей 4 балла по Allred);
- отсутствие серьезной сопутствующей патологии;
- подписанное информированное согласие..

Критериями исключения являлись:

- онкологические заболевания в течение последних 5 лет;
- предшествующее лечение по поводу РМЖ в течение 5 лет (начало неoadьювантной ХТ, лучевая терапия, хирургическое вмешательство);
- отдаленные метастазы;
- тяжелая сопутствующая патология;
- беременность и лактация.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функции внутренних органов. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография и УЗИ молочных желез и

регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета.

У всех больных до начала лечения выполнялась core-биопсия первичной опухоли или метастатических лимфоузлов с гистологическим и ИГХ исследованием. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ и РП, HER2 и Ki67.

Кроме того, в план обследования включались общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на наличие мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, оценка функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ). Анализ мутационного статуса *BRCA1/2* производился методом ПЦР ДНК лимфоцитов периферической крови с определением локусов, характерных для славянской популяции (*BRCA1 – 5382insC, 185delAG, T300G, 4153delAA, 3875delA, 3819del5, C61G, 2080delA; BRCA2 – 6174delT*). Секвенирование *BRCA1/2* выполнялось только при отягощенном наследственном анамнезе.

Кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, проводилось в условиях НМИЦ кардиологии им А.Л. Мясникова.

Первичной конечной точкой исследования была оценка непосредственной эффективности ХТ, производившаяся клинически и по степени патоморфологической регрессии. Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по методу Г.А. Лавниковой. Согласно данной классификации:

- 4 ст. патомороза (пПР): микроскопически полное отсутствие опухолевых клеток в представленном материале;
- 3 ст. патоморфоза: сохранение жизнеспособных фокусов опухолевых клеток не более 20% в представленном материале;
- 2 ст. патоморфоза: 20-50% жизнеспособной опухолевой паренхимы.
- 1 ст. патоморфоза: более 50% опухолевых клеток в послеоперационном материале.

При достижении лекарственного патоморфоза 1-2 степени с целью определения оптимального режима адъювантной терапии проводилось ИГХ-исследование резидуальной опухоли с определением РЭ, РП, HER2, Ki67.

Вторичными конечными точками являлись оценка ВДП, ОВ в исследуемой группе пациенток, а также токсичность интенсифицированного режима неoadъювантной ХТ. Для оценки степени токсичности были использованы критерии СТСАЕ v4,0.

Лечение включало 8 курсов ХТ по схеме: доксорубицин 40 мг/м² в/в капельно в течение 20 мин.+ паклитаксел 160 мг/м² в/в капельно в течение 3 часов + цисплатин 50 мг/м² в/в капельно (гидратация 3000 мл физиологического раствора +. Все препараты вводились в/в капельно в 1-й день каждого курса, интервал между курсами составлял 14 дней. Всем пациенткам проводилась первичная профилактика нейтропении с помощью Г-КСФ 5 мкг/кг со 2-го по 6-й дни каждого курса. Таким образом, длительность этапа неoadъювантной химиотерапии составила 16 недель. Все больные получали стандартную антиэметогенную терапию и премедикацию перед введением паклитаксела.

Очередной курс химиотерапии проводился при АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л. При содержании нейтрофилов и тромбоцитов ниже указанных значений очередной курс ХТ откладывался до восстановления показателей крови.

Протоколом исследования был определен порядок действий в случае развития осложнений ХТ. Алгоритм действий при развитии дозолимитирующей токсичности представлен в таблице 6.

При развитии первого эпизода гематологической токсичности предусмотрена схема редукции доз препаратов в зависимости от характера токсичности. При повторной потребности в редукции дозы, введение препарата, вызывающего данный вид токсичности, прекращалось. Схема редукции доз препаратов при развитии токсичности представлена в таблице 7.

Таблица 6 – Регламент действий врача при развитии симптомов токсичности

Проявление и степень токсичности	Порядок действий
Отсрочка очередного курса более чем на 7 дней	Редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Фебрильная нейтропения	Отсрочка лечения до разрешения инфекционного процесса; редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Анемия 3 ст.	Продолжение ХТ, переливание эритроцитарной массы
Негематологическая токсичность >1 ст. (кроме полинейропатии)	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.
Стоматит 3 ст.	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.; продолжение ХТ с редукцией дозы доксорубицина на 1 уровень
Полинейропатия > 2 ст.	Продолжение ХТ с редукцией доз паклитаксела и цисплатина на 1 уровень. При дальнейшем усугублении полинейропатии прекращение ХТ

Оценка эффекта терапии перед началом каждого курса ХТ проводилась клинически (осмотр, пальпация). После 4-го курса ХТ выполнялась инструментальная оценка эффекта с помощью УЗИ молочных желез и регионарных зон. По окончании ХТ (перед хирургическим лечением) выполнялись маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, по показаниям – консультация кардиолога).

Таблица 7 – Схема редукции доз препаратов при развитии токсичности

Препарат	100% дозы	1 уровень редукции
Доксорубицин	40 мг/м ²	30 мг/м ²
Цисплатин	50 мг/м ²	40 мг/м ²
Паклитаксел	160 мг/м ²	130 мг/м ²

В течение 3-5 недель после завершения неoadьювантной ХТ выполнялось хирургическое вмешательство, объем которого выбирался индивидуально с учетом клинико-anamnestических особенностей пациентки и ее предпочтений.

После хирургического вмешательства выполнялась оценка степени лекарственного патоморфоза по методу Лавниковой. Пациенткам с пПР, достигшим полной патоморфологической регрессии, адьювантная системная терапия не проводилась. При резидуальной опухоли проводилось ее дополнительное ИГХ-исследование. При выявлении экспрессии РЭ в резидуальной опухоли назначалась адьювантная ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в сочетании или без овариальной супрессии (в зависимости от функции яичников); при сохранении тройного негативного фенотипа назначались 6-8 курсов адьювантной ХТ капецитабином 2000 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. либо динамическое наблюдение.

В течение 4-6 нед. после хирургического вмешательства всем пациенткам проводилась адьювантная ЛТ в соответствии с первичной распространенностью опухолевого процесса (СОД 50 Гр, РОД 2 Гр). Допускалось совместное проведение адьювантной ЛТ и адьювантной ХТ капецитабином.

После завершения адьювантной терапии пациентки наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. в течение последующих 2-3 лет наблюдения. Объем планового визита включал в себя: осмотр молочных желез и послеоперационных рубцов (каждый визит), маммография (1 раз в год), УЗИ послеоперационного рубца, регионарных зон, брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки (1 раз в 6 мес.), сканирование скелета по показаниям (боли в костях, повышение уровня ЩФ).

Содержание форменных элементов крови оценивалось с помощью клинического анализа крови, выполненного до начала ХТ, в т.ч. до премедикации кортикостероидами.

Выраженность лимфоидной инфильтрации оценивалась по содержанию ТИЛ в гистологическом препарате первичной опухоли (материал core-биопсии). Для оценки использовались срезы толщиной 4-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. В материале определялся уровень лимфоцитарной инфильтрации опухолевой стромы (отношение площади опухолевой стромы, инфильтрированной лимфоцитами, к общей площади опухолевой стромы инвазивного компонента опухоли в поле зрения). Степень лимфоцитарной инфильтрации оценивалась согласно рекомендациям международной рабочей группы по исследованию ТИЛ 2014 г [67].

2.2 Статистический анализ

В соответствии со статистической гипотезой, применение нового интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ, позволит достигнуть статистически значимого увеличения пПР с 40% до 60%. Таким образом, при заданном уровне ошибки 1 рода (альфа = 0,05) и ошибки 2 рода (бета = 0,2) в исследование необходимо включить 77 пациенток для получения достоверных результатов. Таким образом, мощность исследования составит 80%.

Время до прогрессирования рассчитывалось от даты первого курса неoadьювантной ХТ до даты прогрессирования/смерти либо даты последнего контакта с пациенткой. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты первого курса неoadьювантной ХТ до даты последнего контакта/смерти. Для выбывших из-под наблюдения пациентов данный показатель оценивался по дате последнего визита. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась с помощью лог-ранг теста.

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний Р.

Для проведения однофакторного анализа влияния факторов на достижение определенного события использовался метод логистической регрессии. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний Р.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS v14.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика больных

В общей сложности в исследование была включена 80 больных местнораспространенным первично не операбельным ТНРМЖ. Все больные получали неoadьювантную ХТ в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2018 гг. Рандомизация пациенток в ходе исследования не предусматривалась.

Медиана возраста больных составила 46 (25-68) лет. Все больные характеризовались удовлетворительным общим состоянием (≤ 1 балл по шкале ECOG). Клинически размеры первичной опухоли варьировали от T1 до T4: T1 – у 5/80 (6,3%) больных, T2 – у 11/80 (13,7%), T3 – у 5/80 (6,3%), T4 – у 57/80 (71,3%). У одной пациентки не было выявлено первичного очага в ткани молочной железы, диагноз РМЖ был установлен при ИГХ исследовании биоптата аксиллярного лимфатического узла. Поражение регионарных лимфатических узлов, соответствующее N1, выявлено у 23/80 (28,7%), N2 – у 17/80 (21,3%), N3 – у 35/80 (43,8%) больных. Клинически поражение регионарных лимфатических узлов не определялось у 5/80 (6,3%) больных. У всех пациенток по результатам скринингового обследования до начала лечения отсутствовали признаки отдаленного метастазирования.

По гистологическому типу опухоли в большинстве случаев были представлены инвазивным раком неспецифического типа – у 79/80 (98,8%), инвазивный дольковый рак был диагностирован у одной больной.

Степень злокачественности была определена во всех 80 образцах опухолевой ткани. Во всех случаях имели место опухоли с умеренной и высокой степенью злокачественности: 2 степень злокачественности выявлена у 42/80 (52,5%) пациенток, 3 степень – у 38/80 (47,5%).

Индекс пролиферации Ki67 был определен у всех пациенток и во всех случаях составлял $\geq 20\%$. Медиана индекса пролиферации составила 79,8 % (20-98), нижний квартиль – 60%, верхний квартиль – 90%.

Экспрессия РЭ была оценена у всех 80 больных и соответствовала 0 баллов в 73/80 (91,2%) случаев, 2 баллам – в 2/80 (2,5%) случаев, 3 баллам – в 3/80 (3,8%) случаев, 4 баллам – в 2/80 (2,5%) случаев. У всех больных была определена экспрессия РП, которая в 78/80 (97,5%) случаев соответствовала 0 баллов, а в 2/80 (2,5%) случаев – 3 баллам.

Первичный материал для определения лимфоидной инфильтрации опухоли был доступен у 52 пациенток. Медиана содержания ТИЛ в опухоли составила 10% (0% - 80%). В 14 (26,9%) образцах опухоли уровень лимфоидной инфильтрации составил более 20%, в 7 (13,5%) образцах опухоли – более 40%. В образцах опухолей пациенток с мутациями *BRCA1* и *CHEK2* уровень ТИЛ не превышал 20%.

Анализ герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* в крови был проведен у всех 80 пациенток. В двух случаях мутации гена *BRCA1* были выявлены при выполнении секвенирования соответствующего гена. Мутации генов *BRCA1* и *CHEK2* выявлены у 23/80 (28,7%) пациенток. У 22/23 (95,7%) пациенток в крови определялась герминальная мутация гена *BRCA1*. У 1 из 23 пациенток в крови выявлена мутация *CHEK2*. У 16/22 (69,5%) пациенток выявлена мутация *BRCA1 5382insC*, наиболее характерная для славянской популяции. Другие мутации *BRCA1* выявлены в единичных случаях. Мутации *BRCA1 Q356R* и *c.5263_5264insC* выявлены при секвенировании гена. Распределение мутаций *BRCA1*, *CHEK2* представлено в табл. 8.

Первично множественные синхронные злокачественные новообразования молочных желез диагностированы у 2/80 (2,5%) пациенток и были представлены ТНРМЖ. У одной пациентки опухолевый процесс являлся первично не операбельным с обеих сторон, у второй пациентки первично не операбельной являлась опухоль одной молочной железы, степень лекарственного патоморфоза со стороны первично-операбельной опухоли в анализ эффективности не включалась. Клинико-морфологическая характеристика больных представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Клинико-морфологическая характеристика больных, принявших участие в исследовании

Количество больных, n (%)	80 (100%)
Медиана возраста, годы, (мин.-макс.)	46 (25-68)
Общее состояние по ECOG:	
0-1 балл	80 (100%)
Размер опухолевого узла	
T0	1/80 (1,2)
T1	5/80 (6,3%)
T2	12/80 (13,7%)
T3	5/80 (6,3%)
T4	57/80 (71,3%)
Состояние регионарных лимфоузлов:	
N0	5/80 (6,3%)
N1	23/80 (28,7%)
N2	17/80 (21,3%)
N3	35/82 (43,8%)
Отдаленные метастазы	80 (100%)
M0	
Степень злокачественности, n (%):	
2	42/80 (52,5%)
3	38/80 (47,5%)
Индекс пролиферации:	
высокий ($\geq 20\%$), n (%)	80/80 (100%)
медиана индекса пролиферации (%), (мин.-макс.)	79,8 (20-98)
нижний квартиль индекса пролиферации (%)	60
верхний квартиль индекса пролиферации (%)	90
Мутации <i>BRCA1/BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> n (%)	23/80 (28,7%)
<i>BRCA1</i> 5382insC	16/23 (69,5%)

Продолжение таблицы 8

BRCA1 2080delA	2/23 (8,7%)
BRCA1 185delAG	1/23 (4,3%)
BRCA1 T300G	1/23 (4,3%)
BRCA1 Q356R	1/23 (4,3%)
BRCA1 c.5263_5264insC	1/23 (4,3%)
CHEK2	1/23 (4,3%)
Первично-множественные опухоли, n (%)	2/80 (2,5%)

Таким образом, больные, включенные в исследование, характеризовались молодым возрастом, а также совокупностью признаков неблагоприятного прогноза: высокий индекс пролиферации и 2-3 степени злокачественности были определены у всех больных. У 28,7% пациентов выявлена наследственная природа заболевания, в крови зарегистрированы герминальные мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*.

3.2 Характеристика группы больных в зависимости от мутационного статуса

Основные характеристики пациенток в зависимости от мутационного статуса представлены в таблице 9. Подгруппа пациенток с наследственным РМЖ характеризовалась достоверно более ранним возрастом возникновения РМЖ (медиана возраста 38 лет против 49 лет; $p < 0,000001$), а также более высоким средним значением индекса пролиферации опухоли 87,5% против 75% в группе пациенток с диким типом *BRCA1* ($p = 0,000001$). Значимых различий в степени распространенности опухолевого процесса на момент установления диагноза в зависимости от мутационного статуса получено не было.

Таблица 9 – Характеристика больных, включенных в исследование, в зависимости от статуса *BRCA1*

Показатель	wtBRCA1* (n=58)	mBRCA1* (n=22)	P
Медиана возраста, годы, (мин-макс)	49 (25-68)	38 (29-56)	0,0000001
Категория T			
T0	0/58 (0%)	1/22 (4,5%)	
T1	5/58 (8,6%)	0/22 (0%)	
T2	7/58 (12,1%)	5/22 (22,7%)	
T3	4/58 (6,9%)	1/22 (4,5%)	
T4	42/58 (72,4%)	15/22 (68,2%)	
Категория N			0,45
N0	5/58 (8,6%)	0	
N1	15/58 (25,9%)	8/22 (36,7%)	
N2	14/58 (24,1%)	3/22 (13,6%)	
N3	24/58 (41,4%)	11/22 (50,0%)	
Степень злокачественности G3	27/58 (46,6%)	11/22 (50,0%)	0,98
Медиана индекса пролиферации Ki67, % (мин.-макс.)	75% (20-98)	87,5% (70-98)	0,0000001
ТИЛ выше 20%	7/58 (12,1%)	3/22 (13,6%)	

Wt – дикий тип BRCAm – мутантный тип BRCA

3.3 Дозовая интенсивность химиотерапии

В общей сложности запланированный объем ХТ (8 курсов) с запланированными интервалами (1 раз в 14 дней) без редукции доз химиопрепаратов удалось провести у 31,2% (25/80) больных. Запланированный объем терапии, 8 курсов, с модификацией режима (редукцией доз или увеличением интервалов между введениями), удалось провести в 76,2% (61/80) случаев. В 16,2% (13/80) случаев проведено 7 курсов терапии, в 6,2% (5/80) случаях лечение было прервано после 6 курсов терапии, у одной пациентки оперативное лечение было выполнено после проведения 5 курсов предоперационной ХТ. Причиной досрочного завершения ХТ в 94,7% (18/19) случаев была токсичность, требовавшая последовательной редукции доз препаратов вплоть до их отмены; в одном случае имел место отказ пациентки от проведения последнего курса терапии (5,3%). Во всех случаях к моменту досрочного завершения ХТ опухоли достигли операбельного состояния и, пациентки были оперированы в планируемые сроки.

Увеличение интервала между курсами требовалось в 67,5% (54/80). Причинами задержки очередного введения ХТ были гематологическая токсичность (тромбоцитопения любой степени, нейтропения >2 ст.) – 56,2% (45/80) случаев, инфекционные осложнения – 3,7% (3/80), стоматит 2-3 степени – 2,5% (2/80), а также другие причины (государственные праздники, семейные обстоятельства пациенток) - 6,2% (5/80).

Планируемые кумулятивные дозы составили для доксорубицина – 320 (40×8) мг/м², для цисплатина – 400 (50×8) мг/м², для паклитаксела – 1280 (160×8) мг/м². Реальные медианы кумулятивных доз составили для доксорубицина – 320 (260-320) мг/м², для цисплатина – 400 (50-400) мг/м², для паклитаксела – 1280 (885-1350) мг/м².

У двух пациенток лечение проводилось с заменой цисплатина на карбоплатин в дозе АUC4 1 раз в 14 дней. В одном случае модификация дозового режима была связана с развитием нефротоксичности после 1 курса терапии, во втором карбоплатин был выбран на этапе планирования проводимой

неoadьювантной терапии, что было обусловлено нефрэктомией в анамнезе (в связи с врожденной аномалией). У одной пациентки в связи с развитием дозолимитирующей полинейропатии 3 ст. на фоне последовательной редукции доз паклитаксела и цисплатина завершающий курс ХТ был проведен с заменой цисплатина на карбоплатин.

Планируемая плотность дозы для доксорубицина составила 20 мг/м²/нед., для паклитаксела – 80 мг/м²/нед., для цисплатина – 25 мг/м²/нед. Реальная медиана плотности дозы доксорубицина составила 19 мг/м²/нед. (98% от запланированной), цисплатина – 24 мг/м²/нед. (96% от запланированной), паклитаксела – 75 мг/м²/нед. (93,7% от запланированной).

3.3.1 Эффективность оригинального интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии

На момент анализа результатов все больные завершили весь необходимый объем первичного лечения (неoadьювантную химиотерапию, оперативное лечение, адьювантную лучевую терапию). Медиана времени наблюдения составила 35, 6 (61,3-17,0) мес. Из 80 больной, включенной в исследование: 68/80 (85,0%) живы, в т.ч.:

- 61/80 (76,8%) без признаков прогрессирования и проявлений болезни;
- 7/80-(8,7%) с признаками прогрессирования и проявлениями болезни;
- 18/80 (22,5%) умерли, в т.ч.:
 - 11/80 (13,7%) от прогрессирования заболевания;
 - 1/80 (1,2%) от других причин;
 - 1/80 (1,2%) потеряны для наблюдения.

Объективные эффекты (полные и частичные регрессии) были зафиксированы у 79/80 (98,8%); у одной пациентки была отмечена стабилизация опухоли после завершения неoadьювантной ХТ. Клинический пример эффективности применения интенсифицированного режима неoadьювантной ХИ представлен на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 - Пациентка Б., 55 лет. Рак правой молочной железы T4N3M0. Состояние перед началом проведения неoadьювантной ХТ. Отек и гиперемия всех квадрантов правой молочной железы. В верхне-наружном квадранте определяется экзофитный компонент

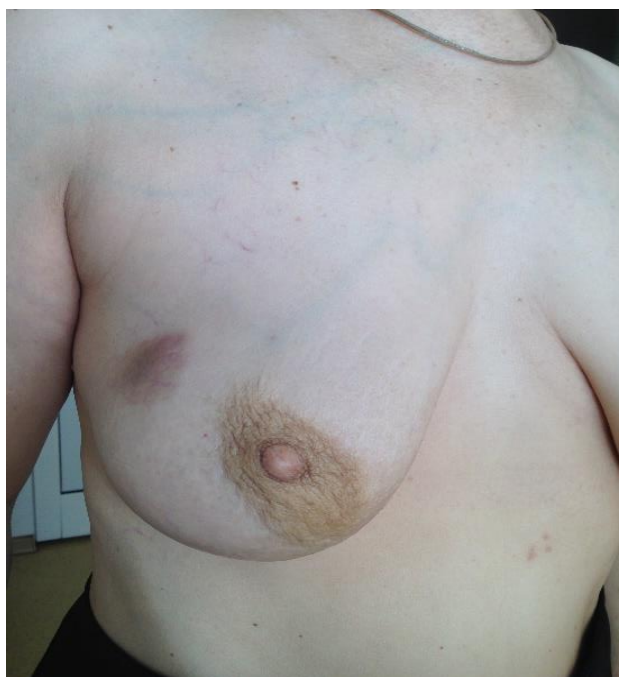


Рисунок 2 - Пациентка Б., 55 лет. Рак правой молочной железы. Состояние после 8 курсов неoadьювантной ХТ. Полная регрессия отека и гиперемии, регрессия экзофитного компонента. Пациентка достигла операбельного состояния

Случаев прогрессирования опухоли в процессе лекарственной терапии зафиксировано не было. Полная регрессия опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах была зафиксирована в 14,8% (12/8) случаев, частичная регрессия – в 86,4% (69/80).

В общей сложности 79/80 больной (98,8%), достигли операбельного состояния; одной пациентке в связи с сохраняющимся отеком кожи и массивным конгломератом метастатических лимфоузлов аксиллярной области была проведена предоперационная ЛТ с последующей радикальной мастэктомией. После завершения ХТ в общей сложности 78/80 (97,5%) пациенток (78/80) были оперированы. У одной пациентки в предоперационном периоде развились ТЭЛА и острая сердечная недостаточность, приведшие к летальному исходу.

В общей сложности 79/80 (98,7%) больных, включая пациентку с предоперационной ЛТ, получили хирургическое лечение различного объема:

- радикальная мастэктомия – в 68,3% случаев (54/79);
- органосохраняющая операция – в 7,6% случаев (6/79) у пациенток с исходным отсутствием признаков вовлечения кожи;
- радикальная мастэктомия + профилактическая мастэктомия с контралатеральной стороны – в 24,0% (19/79) случаев (в связи с наличием у пациенток клинически значимый наследственных мутаций).

У всех оперированных больных было проведено патоморфологическое и ИГХ (в случае выявления резидуальной опухоли) исследование операционного материала. Несмотря на то, что у двух больных не удалось получить информацию о лекарственном патоморфозе после проведения неоадьювантной ХТ (у одной пациентки перед операцией проведена лучевая терапия; одна пациентка погибла) частота пПР рассчитана во всей группе включенных в исследование больных. В удаленной опухоли обнаружено:

- патоморфоз 4 ст. (пПР) – в 62,5% (50/80) случаев;
- патоморфоз 3 ст. – в 22,5% (18/80) случаев;
- патоморфоз 2 ст. – 10,0% (8/80);

- патоморфоз 1 ст. – 1,2% (1/80);
- отсутствие признаков патоморфоза – 1,2% (1/80).

Таким образом, частота пПР в результате проведения предоперационной интенсифицированной ХТ паклитакселом, цисплатином и доксорубицином составила 62,5%, что соответствует статистической гипотезе с заявленной частотой пПР более 60%.

3.3.2 Эффективность лечения (частота пПР) в зависимости от мутации *BRCA1* и ее варианта

В группе больных, включенных в исследование, различные клинически значимые мутации *BRCA1* и *CHEK2* были выявлены у 23/80 (28,7%) человек, в т.ч. Таким образом, самой частой мутацией в нашей группе больных была характерная для славянской популяции мутация *5382insC* – 16/23 (69,6%). Частота достижения пПР в зависимости от мутационного статуса *BRCA1* представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Частота пПР в зависимости от мутационного статуса

Мутационный статус	Частота пПР, % (n)
Дикий тип	64,9% (37/57)
Все мутации (<i>BRCA1</i> , <i>CHEK2</i>), в т.ч.	56,5% (13/23)
<i>BRCA1 5382insC</i>	68,8% (11/16)
другие (<i>не 5382insC</i>), в т.ч.	42,9% (3/7)
<i>BRCA1 del2080</i>	0% (0/2)
<i>BRCA1 T300G</i>	0% (0/1)
<i>BRCA1 185delAG</i>	0% (0/1)
<i>BRCA1 Q356R</i>	1/1
<i>BRCA1 c.5263_5264insC</i>	1/1
<i>CHEK2</i>	1/1

Результаты лечения (частота пПР) были проанализированы в подгруппах пациенток с мутациями *BRCA1* и *CHEK2* и без мутаций. Частота пПР составила 56,5% (13/23) в группе больных с мутациями и 64,9% (37/57) в группе больных с

диким типом генов *BRCA1*, *CHEK2*, однако, различия не достигли статистической значимости ввиду малого размера выборки. В подгруппе больных с наиболее часто встречающейся в славянской популяции мутацией *5382insC* частота пПР составила 68,8% (11/16) в сравнении с 42,9% (3/7) в подгруппе больных с другими вариантами мутаций.

3.4 Адьювантная терапия, проведенная пациенткам

Адьювантная лучевая терапия проведена 78/79 (98,7%) пациенток, которым было выполнено хирургическое вмешательство. Одной пациентке, не достигшей операбельного состояния в результате неoadьювантной ХТ, объем лучевой терапии был проведен на предоперационном этапе.

При иммуногистохимическом исследовании резидуальной опухоли (n=30) в 2 (6,7%) случаях была выявлена экспрессия РЭ>1%, в связи чем была назначена адьювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг/сут. В 28/30 (93,3%) случаев в резидуальной опухоли сохранился тройной негативный фенотип. В 14/30 (46,7%) случаях в качестве адьювантной терапии был назначен капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни в течение 6 мес. (8 курсов).

Также в 14/30 (46,7%) случаях при наличии резидуальной опухоли пациентки были оставлены под динамическое наблюдение без проведения системной адьювантной терапии. В данную категорию попали пациентки, которые проходили лечение до 2017г.

3.5 Токсичность интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии

Гематологическая токсичность. В общей сложности 80 пациенток получили 621 курс ХТ. Токсичность лечения была оценена у всех пациенток на всех курсах лечения. Преобладала гематологическая токсичность, связанная с проведением интенсифицированного режима лечения. Частота развития гематологической токсичности на фоне применения интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии представлена в таблице 10.

В спектре гематологической токсичности преобладали анемия (отмечена у подавляющего большинства пациенток – 98,7%), частота анемии 3 степени

составила 37,5% (30/80) больных, потребность в проведении гемотрансфузии в процессе лечения составила 5,0% (31/621). Гемотрансфузии проводились при уровне гемоглобина менее 7,5 г/л, а также при наличии клинически значимых симптомов анемии. Терапия производными эритропоэтина-альфа в течение курса лечения не проводилась.

Таблица 10 – Гематологическая токсичность интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии (n=80)

Вид токсичности	Все степени	1-2 ст.	3-4 ст.
Анемия	98,7% (79/80)	61,5% (49/80)	37,5% (30/80)
Нейтропения	85,0% (68/80)	27,5% (22/80)	57,5% (46/80)
Инфекционные осложнения	5,0% (4/80)	5,0% (4/80)	-
Фебрильная нейтропения	3,7% (3/80)	3,7% (4/621)	-
Тромбоцитопения	30,0% (24/80)	22,5% (18/80)	7,5% (6/80)
Геморрагический синдром	2,5% (2/80)	2,5% (2/80)	-

Частота нейтропении всех степеней составила 85,0% (68/80), нейтропении 3-4 ст. – 57,5% (46/80). Несмотря на высокую частоту нейтропении 3-4 ст., частота фебрильной нейтропении составила 3,7% (3/80).

Инфекционные осложнения, не связанные с нейтропенией, развились в 4 случаях, по степени выраженности не превышали 1-2 ст. по СТСАЕ 4,0 и были представлены реактивацией вируса Herpes Zoster (2 случая), катетер-ассоциированной инфекцией (1 случай) и постинъекционным абсцессом (1 случай).

Частота тромбоцитопении всех степеней составила 30,0% (24/80), в т.ч. 3-4 ст. – 7,5% (6/80). В 3 из 6 случаев развитие тяжелой тромбоцитопении было связано с курсами лечения, проведенными с заменой цисплатина на карбоплатин. При этом у пациентки, получавшей карбоплатин с первого курса терапии, развитие клинически значимой тромбоцитопении отмечено только после 7 курса

терапии. В 2 случаях глубокая тромбоцитопения осложнилась геморрагическим синдромом, что потребовало проведения заместительной гемотрансфузионной терапии (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат). В одном случае развитие геморрагического синдрома было ассоциировано с терапией карбоплатином, в дальнейшем данной пациентке было продолжено лечение с редукцией дозы до АУС3. Во втором случае уровень тромбоцитов не нормализовался в течение 28 дней после введения ХТ, что послужило причиной досрочного прекращения терапии (после 6 курсов) и проведения хирургического этапа лечения (пациентка достигла операбельного состояния после 6 курсов терапии).

Негематологическая токсичность. В спектре негематологической токсичности преобладающее место занимала тошнота, частота которой (все степени) составила 100%, в том числе тошнота 1-2 ст. отмечена у всех пациенток, получавших цисплатин-содержащий режим неоадьювантной ХТ. Частота развития негематологической токсичности представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Негематологическая токсичность интенсифицированного режима неоадьювантной химиотерапии

Вид токсичности	Все степени	1-2 ст.	3-4 ст.
Тошнота и рвота	100% (80/80)	97,5% (78/80)	3,7% (3/80)
Венозные тромбозы	6,2% (5/80)	5,0% (4/80)	1,2% (1/80)
Полинейропатия	50,0% (40/80)	41,2% (33/80)	8,7% (7/80)
Кожная токсичность	27,5% (22/80)	23,7% (19/80)	3,7% (3/80)
Стоматит	30,0% (24/80)	18,7% (15/80)	11,2% (9/80)
Диарея	13,7% (11/80)	11,2% (9/80)	2,5% (2/80)
Нефротоксичность	5,0% (4/80)	5,0% (4/80)	-
Гепатотоксичность	1,2% (1/80)	1,2% (1/80)	-

На фоне адекватной антиэметогенной терапии тошнота и рвота 3 ст. возникла у 3 пациенток (3,7%).

Частота сенсорной полинейропатии всех степеней составила 50,0% (40/80), в т.ч. 3 ст. — 8,7% (7/80). Во всех случаях тяжелой полинейропатии отмечено ее разрешение до 1 ст. в течение 6 мес. после завершения лечения.

Частота эпизодов кожной токсичности всех степеней составила 27,5% (22/80), в т.ч. 3 ст. — 3,7% (3/80); кожная токсичность была представлена ладонно-подошвенным синдромом, гиперпигментацией кожи дистальных отделов конечностей, а также онихолизом. Разрешение явлений кожной токсичности отмечено у всех пациенток на фоне проводимой симптоматической терапии в течение 2-3 недель после завершения ХТ.

Частота стоматита составила 30,0% (24/80), в т.ч. 3 ст. — 11,2% (9/80); в подавляющем большинстве случаев, явления стоматита 3 ст. разрешались до 1 ст. к началу очередного курса терапии и не являлись причиной задержки введения химиопрепаратов.

В рамках предоперационного обследования (после завершения 8 курсов или менее в случае досрочного окончания ХТ) всем пациенткам выполнялась ЭхоКГ с целью оценки ФВлж. В 54 случаях был проведен расширенный мониторинг субклинической кардиотоксичности в условиях ФГБУ «НМИЦ кардиологии им Л.А. Мясникова» Минздрава России. Медиана показателя ФВлж до ХТ составила $66,5 \pm 0,7\%$, медиана ФВлж после неоадьювантной ХТ составила $60,3 \pm 0,7\%$. Снижение ФВлж более чем на 10% от исходных значений (в пределах нормальных показателей) отмечено в 31,4% (17/54) случаев. В одном случае в предоперационном периоде отмечено развитие клинической картины сердечной недостаточности (на фоне нормальных показателей ФВлж по данным обследования после 8 курсов терапии), у пациентки была зафиксирована ТЭЛА и, как следствие, снижение ФВлж до 30%. Пациентка погибла после завершения полного объема неоадьювантной ХТ; причина смерти — острая сердечная недостаточность на фоне ТЭЛА.

Частота нефротоксичности составила 5,0% (все случаи 1-2 ст. выраженности), проявлялась повышением креатинина, была связана с введением цисплатина и во всех случаях разрешалась на фоне симптоматической

инфузионной терапии. Во всех случаях пациентки продолжили терапию с включением производных платины (с последующей редукцией дозы цисплатина на 20%). В одном случае развитие нефротоксичности было отмечено после 1 курса терапии и дальнейшее лечение было продолжено с заменой цисплатина на карбоплатин. В одном случае после редукции дозы цисплатина был отмечен повторный эпизод развития нефротоксичности, по совокупности симптомов токсичности лечение данной пациентки было завершено досрочно.

Частота диареи составила 13,7% (11/80), в 2,5% (2/80) случаев – 3 ст. Во всех случаях явления диареи были купированы на фоне симптоматической терапии с включением лоперамида. Во всех случаях развитие диареи не являлось дозолимитирующей токсичностью. Развитие гепатотоксичности 1 ст выявлено в 1,2% (1/80), не являлось дозолимитирующей токсичностью.

Был проведен анализ показателей токсичности 3-4 ст. в зависимости от мутационного статуса *BRCA1* и *CHEK2*. Основные параметры токсичности в сравниваемых группах представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Частота симптомов токсичности 3-4 ст. в зависимости от статуса *BRCA1* и *CHEK2*

Токсичность 3-4 ст.	mBRCA1 (n=23)	wtBRCA1 (n=57)	P
Анемия	10/23 (43,48%)	20/57 (35,1%)	0,44
Нейтропения	15/23 (65,2%)	31/57 (34,4%)	0,45
Тромбоцитопения	5/23 (21,7%)	1/57 (1,7%)	0,006
Полинейропатия	1/23 (4,3%)	6/58 (10,34%)	0,38
Стоматит	3/23 (13,0%)	6/57 (10,5%)	0,71

Выявлены достоверные различия в частоте развития тромбоцитопении 3-4 ст в зависимости от мутационного статуса – 21,7% в группе пациенток с мутациями *BRCA1* и *CHEK2* и 1,7% в группе пациенток с диким типом гена ($p=0,006$). В 2 из 5 случаев развитие глубокой тромбоцитопении связано с проведением курса терапии с включением карбоплатина. Достоверных различий в частоте развития анемии, нейтропении, стоматита, а также полинейропатии

между группами пациенток с мутацией и диким типом генов *BRCA1* и *CHEK2* выявлено не было.

3.6 Отдаленные результаты лечения (безрецидивная и общая выживаемость)

При медиане времени наблюдения 35,6 (61,3-17,0) мес. 68/80 (85,0%) больных живы, в т.ч. 61/80 (76,8% без признаков прогрессирования, 7/80-(8,7%) с признаками прогрессирования; 18/80 (22,5%) больных умерли. Показатель 2-летней БРВ во всей группе больных составил 77,3%, показатель 3-летней БРВ – 70,0%. Показатель 2-летней ОВ составил 91,0%, показатель 3-летней ОВ – 78,5%. Медиана времени до развития рецидива составила 15,7 (4,4 – 34,2) мес. Кривые БРВ и ОВ представлены на рисунках 3 и 4.

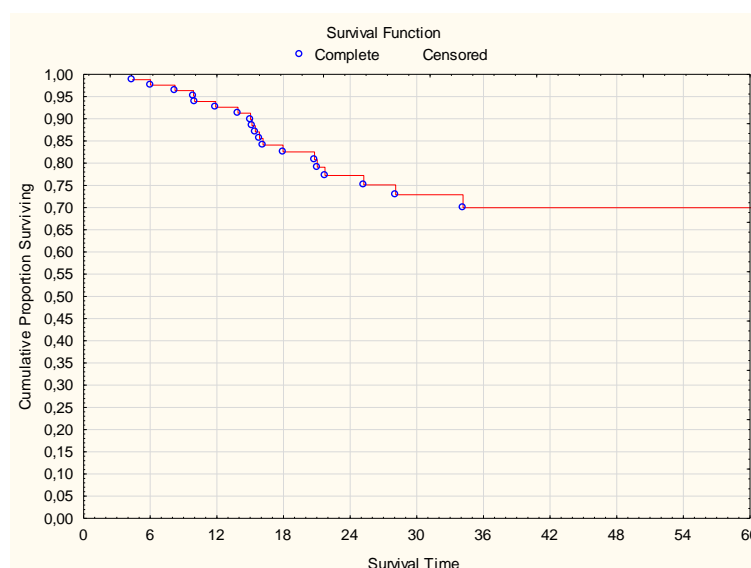


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера БРВ больных, получавших интенсифицированный режим неоадъювантной химиотерапии

На момент завершения исследования прогрессирование заболевания зафиксировано в 22,5% (18/80) случаях, в т.ч. за счет метастатического поражения:

- легких или лимфатических узлов средостения выявлено в 27,8% случаев (5/18);
- печени – в 5,6% случаев (1/18);
- местного рецидива как первой локализации прогрессирования 16,7% случаев (3/18);
- головного мозга – 50,0% (9/18) случаев.

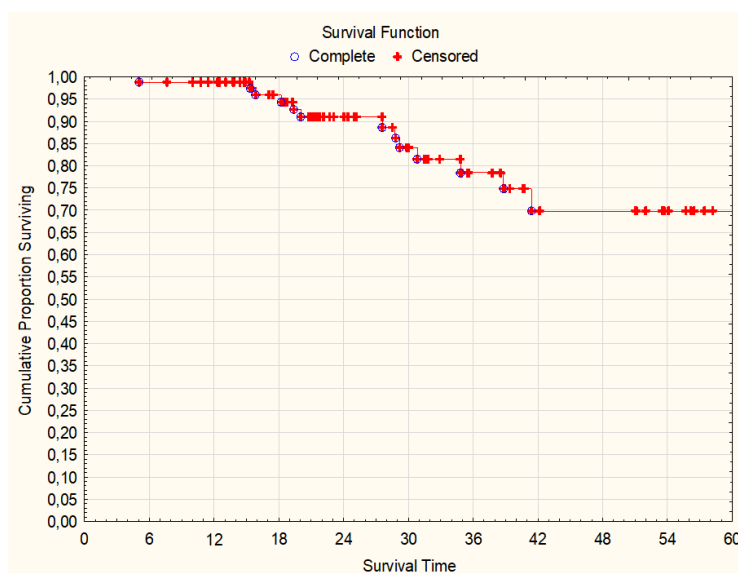


Рисунок 4 – Кривая Каплана-Майера ОВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии

При анализе показателей 2-летней БРВ в зависимости от результатов предоперационной ХТ (пПР в сравнении с резидуальной опухолью) получены статистически значимые различия с преимуществом в группе пПР: 85,2 и 64,3% соответственно ($p=0,028$). Кривые 2-летней БРВ в зависимости от достижения пПР представлены на рисунке 5.

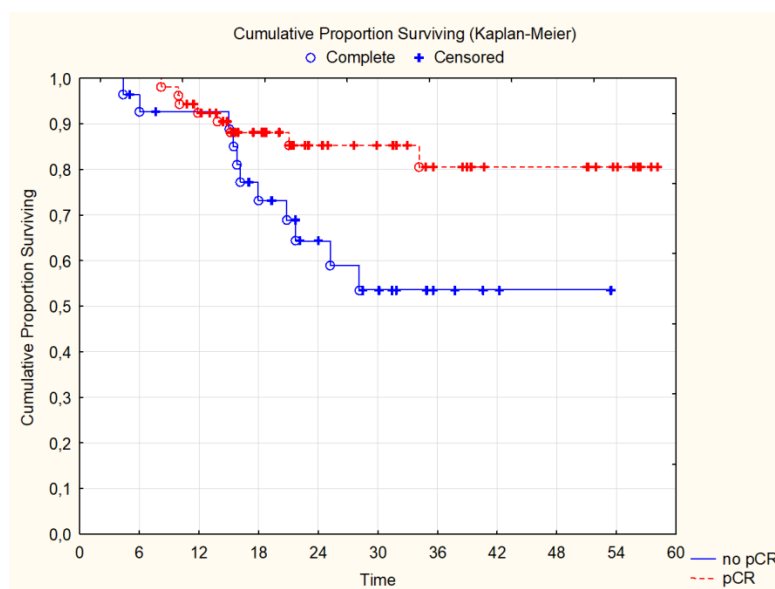


Рисунок 5 – Кривые Каплана-Майера БРВ выживаемости больных в зависимости от эффективности неoadъювантной химиотерапии: а) подгруппа с пПР; б) подгруппа с резидуальной опухолью

Мы отметили высокую частоту метастатического поражения головного мозга у наших больных, при этом какой-либо связи между наличием резидуальной опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах и развитием метастатического поражения головного мозга выявлено не было, в 7 из 9 случаев после проведенной ХТ было отмечено развитие патоморфоза 3-4 степени. Однако, было отмечено, что вероятность метастатического поражения головного мозга существенно выше при наличии мутации *BRCA1*: 42,9% (7/23) против 3,5% (2/57) при диком типе *BRCA1* ($p < 0,00001$).

В таблице 14 представлены основные характеристики пациенток, у которых выявлено метастатическое поражение головного мозга.

Таблица 14 – Характеристика пациенток с метастатическим поражением головного мозга

Пациентка	Степень патоморфоза	<i>mBRCA1</i>	ВВП, мес.
Т, 25 лет	4	Нет	28,1
П, 56 лет	N/a	Нет	13,9
Щ, 35 лет	4	Да	15,83
Г, 40 лет	2	Да	9,9
Г, 47 лет	4	Да	25,23
Ш, 30 лет	3	Да	16,17
Х, 46 лет	3	Да	15,47
З, 38 лет	3	Да	20,8
Ю, 35 лет	4	Да	10,0

В трех случаях в течение периода наблюдения выявлено развитие вторых опухолей: в одном случае выявлено развитие рака контралатеральной молочной

железы через 2 года после первичного лечения, в последующем при секвенировании выявлена мутация *BRCA1*; в одном случае через 9 мес. выявлена серозная аденокарцинома яичников, по поводу чего проводится лечение, со стороны рака молочной железы – без признаков прогрессирования; у одной пациентки через 2 года после завершения комплексного лечения РМЖ выявлен периферический рак легкого, выполнено хирургическое лечение. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования со стороны обоих заболеваний.

3.7 Анализ факторов, предсказывающих достижение пПР

С целью выявления факторов, обладающих предсказывающими свойствами в отношении вероятности достижения пПР, нами был проанализирован ряд факторов, таких как возраст пациенток, степень злокачественности опухоли и индекс пролиферации, уровень лимфоцитарной инфильтрации, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Анализ проводился с помощью однофакторного и многофакторного анализов. Медиана абсолютного числа нейтрофилов составила $4,25 \times 10^9/\text{л}$ (1,50–11,6); медиана уровня лимфоцитов – $1,76 \times 10^9/\text{л}$ (0,56–2,75). Медиана количества тромбоцитов перед началом первого курса ХТ составила $260 \times 10^9/\text{л}$ (143–387). Медиана отношения нейтрофилов к лимфоцитам составила 2,64 (0,6–8,13). Медиана отношения тромбоцитов к лимфоцитам составила 144,5 (49,48–441,97). При проведении ROC-анализа не было выявлено уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, который мог бы использоваться в качестве порогового, в связи с чем в качестве анализируемого уровня были выбраны медианы значений этих факторов.

Результаты однофакторного анализа предикторов достижения пПР представлены в таблице 15.

Согласно результатам однофакторного анализа, в нашем исследовании количество курсов ХТ и дозовая интенсивность, степень злокачественности, индекс пролиферации, возраст, наличие герминальных мутаций *BRCA1*,

соотношение тромбоцитов и лимфоцитов существенно не влияли на вероятность достижения пПР.

Таблица 15 – Результаты однофакторного анализа предикторов достижения пПР при применении интенсифицированного режима химиотерапии

Показатель	Частота пПР	ОШ	ДИ	p
Возраст, годы				
>46	25/41(60,97%)			
<46	25/40 (62,5%)	1,329	0,53-3,31	0,54
Степень злокачественности				
G2	24/42 (57,14%)			
G3	26/39 (66,67%)	1,23	0,49-3,06	0,65
Ki67, %				
>80	25/38 (65,79%)			
<80	25/43 (58,14%)	1,07	0,43-2,65	0,88
Размер опухоли				
T4	36/57 (63,15%)			
T1-3	14/24 (58,33%)	0,69	0,203-2,04	0,503
Количество курсов лечения				
8	38/60 (63,33%)			
<8	12/21 (57,14%)	1,58	0,41-3,3	0,78
Кумулятивная доза доксорубицина				
320 мг/м ²	31/50 (62,0%)			
<320 мг/м ²	19/31 (61,29%)	1,41	0,55-3,63	0,46
Кумулятивная доза паклитаксела				
1280 мг/м ²	33/48 (68,75%)			
<1280 мг/м ²	17/33 (51,52%)	1,41	0,56-3,55	0,46

Плотность дозы доксорубицина				
20 мг/м2/нед	14/27 (51,85%)			
<20 мг/м2/нед	36/54 (66,67%)	1,045	0,97-1,12	0,23
Плотность дозы паклитаксела				
80 мг/м2/нед	18/29 (62,07%)			
<80 мг/м2/нед	36/52 (69,23%)	0,59	0,23-1,52	0,28
Плотность дозы цисплатина				
25 мг/м2/нед	13/23 (56,52%)			
<25 мг/м2/нед	37/58 (63,7%)	1,04	0,97-1,24	0,23
Мутационный статус <i>BRCA1</i>				
<i>mBRCA1</i>	13/23 (56,52%)			
<i>wt BRCA1</i>	37/58 (63,7%)	1,58	0,58 – 4,25	0,36
ТИЛ		4,92	3,72 – 6,5	
>20%	11/15 (73,33%)			
<20%	20/37 (54,05%)			0,05
Н/л-индекс				
<2,64	28/41 (68,29%)			
>2,64	22/40 (55,0%)	3,5	1,34 – 9,56	0,011
Тромбоциты/лимфоциты				
<144,5	28/36 (77,78%)			
>144,5	22/45 (48,49%)	1,32	0,53 – 3,31	0,54

wtBRCA– дикий тип *BRCA*; *mBRCA* – мутированный *BRCA*

Факторами, статистически значимо ассоциировавшимися с достижением пПР, оказались уровень ТИЛ более 20% (частота пПР составила 73,33% против 54,05%; ОШ 4,92; $p=0,05$), а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам

периферической крови до начала ХТ <2,64 (частота пПР составила 68,29% против 55,0%; ОШ 3,5; p=0,011).

По результатам многофакторного анализа эти же показатели (содержание ТИЛ >20% и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам менее 2,64) оказались независимыми предсказывающими факторами достижения пПР.

Ввиду особой значимости мутационного статуса мы провели анализ факторов, предсказывающих достижение пПР, в подгруппе больных с мутацией *BRCA1* и *CHEK2* (n=23). Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 16.

В результате однофакторного анализа было показано, что для пациенток с герминальными мутациями *BRCA1* статистически значимыми предикторами достижения пПР оказались возраст старше 40 лет (p=0,049) и высокая степень злокачественности первичной опухоли (p=0,027), остальные показатели не проявили предикторных свойств в отношении достижения пПР.

Таблица 16 – Результаты однофакторного анализа предикторов достижения пПР при применении интенсифицированного режима химиотерапии в подгруппе больных с мутацией *BRCA1*

Фактор	Частота пПР	ОШ	ДИ	P
Возраст				
> 40	7/8 (87,5%)			
< 40	8/15 (53,3%)	10,5	1,05-108,5	0,049
Степень злокачественности				
G2	5/12 (41,66%)			
G3	8/11 (72,73%)	9,0	1,28-63,03	0,027
Индекс пролиферации Ki67				
> 80	5/11 (45,45%)			
< 80	8/12 (75,0%)	2,4	0,44-12,98	0,3

Продолжение таблицы 16

Количество курсов терапии				
8	8/15 (53,3%)			
<8	7/8 (87,5%)	1,45	0,25 – 8,4	0,67
н/л-индекс				
< 2,64	9/14 (64,29%)			
> 2,64	4/9 (44,44%)	10,5	0,64 – 174,4	0,09
Тромбоциты/лимфоциты-индекс				
-ниже 144,5	6/13 (46,15%)	0,49	0,028 – 8,8	0,63
-выше 144,5	7/10 (70,0%)			

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем проспективном нерандомизированном исследовании II фазы, посвященном изучению нового интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной ХТ, приняли участие 80 пациенток с местнораспространенным ТНРМЖ. Важно отметить, что в крупных исследованиях III фазы подобная прогностически неблагоприятная категория больных (IIA-IIIC стадии заболевания) составляет не более 30% участников. Так, в исследовании GeparSixto размеры опухоли соответствовали категории T4 только в 5% случаев, а поражение лимфатических узлов N2 отмечено в 5% случаев и N3 – в 1% случаев. В ряде исследований, посвященных неoadъювантной ХТ (KEYNOTE-522), не предусматривалось включение пациенток с поражением над- и подключичных лимфатических узлов. В нашем исследовании опухоли T4 имелись в 71,3% случаев, а поражение над- и подключичных лимфатических выявлено в 43,8% случаев.

Среди других неблагоприятных характеристик опухоли у наших больных стоит отметить высокий индекс пролиферации, медиана которого составила 79,8% (20-98), и высокую злокачественность, которая соответствовала 3 степени (G3) у 47,5% больных.

Генетическое тестирование было обязательной составной частью обследования у наших больных. Частота мутаций *BRCA1* составила 27,5%, что соответствует мировым литературным данным. Наиболее частой мутацией оказалась 5382insC (72,7%), которая по данным литературы является наиболее распространенной мутацией *BRCA1* в славянской популяции. Мутаций *BRCA2* не было выявлено ни в одном случае.

В 2 (8,7%) случаях мутации гена *BRCA1* были выявлены при проведении секвенирования. В нашем исследовании не было запланировано выполнение секвенирования всем пациенткам, у которых по данным ПЦР не было выявлено клинически значимых мутаций. В упомянутых выше двух случаях секвенирование было выполнено с учетом отягощенного анамнеза по инициативе пациентки, а также у одной пациентки при выявлении опухоли

контралатеральной молочной железы после завершения лечения в рамках данного исследования. Следует отметить также, что в нашем исследовании принимали участие жительницы Северного Кавказа, Дальнего Востока, Поволжья, которые не могут быть отнесены к славянскому этносу. Это снижает точность ПЦР диагностики, направленной на поиск наиболее частых в славянской популяции мутаций.

У одной пациентки была выявлена мутация *CHEK2*, более характерная для HER2-положительных опухолей молочной железы. Однако в ряде случаев мутация *CHEK2* может быть ассоциирована с развитием ТНPMЖ. В исследовании Shimelis и соавт. более чем у 2000 пациенток было проведено тестирование с использованием панели, включавшей 21 ген, ассоциированный с развитием PMЖ. Частота мутации *CHEK2* при ТНPMЖ составила 0,09% [72].

Таким образом, при отсутствии мутаций по данным ПЦР важным аспектом первичной диагностики является секвенирование генов *BRCA1/2*, особенно в группе молодых пациенток, у больных с отягощенной наследственностью, а также у пациенток неславянской национальности. При сравнении основных клинико-anamнестических характеристик в группах больных с мутациями *BRCA1* и без них не было получено статистически значимых различий в степени распространенности опухолевого процесса. Однако пациентки с наличием герминальных мутаций отличались существенно более молодым возрастом (38 лет против 49 лет, $p < 0,000005$), а также более высокой пролиферативной активностью опухоли (медиана Ki67 при наличии герминальных мутаций составила 87,5% против 75% при диком типе генов, $p < 0,00005$). Эти различия между группами пациенток в зависимости от мутационного статуса согласуются с данными мировой литературы.

При анализе токсичности изученного режима ХТ оказалось, что в четверти случаев (23,8%) в связи с побочными эффектами не удалось провести все запланированные 8 курсов лечения, при этом только в 31,2% случаев все 8 курсов лечения были проведены в запланированном дозовом режиме. Однако при анализе плотности доз химиопрепаратов оказалось, что во всей группе больных

этот показатель для каждого из использованных препаратов был более 90% от запланированного значения.

В результате применения изученного нами режима ХТ удалось достичь высокой частоты пПР – 62,5%, что соответствует заявленной статистической гипотезе, согласно которой планировалось увеличить частоту данного показателя с 40% до 60%. Такой показатель частоты пПР соответствует таковому для современных платиносодержащих режимов предоперационной ХТ (частота пПР в исследовании BRighTNess в группе комбинации паклитаксела и карбоплатина – 58%). Однако ряд авторов отмечает, что в подгруппе пациенток с III стадией заболевания значимого увеличения частоты пПР добиться не удастся. Так, в исследовании Sharma и соавт. при частоте пПР 63% в группе пациенток со II стадией заболевания этот показатель при III стадии составил всего 37%. Следует отметить, однако, что исследование Sharma является нерандомизированным исследованием II фазы, в котором режим неоадьювантной ХТ являлся безантрациклиновым и включал доцетаксел и карбоплатин [71].

Эффективность изученного нами режима была сопоставима с эффективностью трехкомпонентного режима, использованного в исследовании GeparSixto, в котором в качестве антрациклина был использован непегилированный липосомальный доксорубицин, частота пПР составила 56% при II-III стадиях РМЖ (паклитаксел 80 мг/м² еженедельно+ непегилированный липосомальный доксорубицин 20 мг/м² еженедельно + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 недели ± карбоплатин АUC 1.5-2 еженедельно, №18). Кроме того, в этом исследовании принимали участие больные с различными иммунофенотипами РМЖ, при этом доля больных с III стадией ТНРМЖ, равно как и эффективность в этой подгруппе неизвестны. Однако при подгрупповом анализе выявлено статистически не значимое снижение частоты пПР при больших (Т4) размерах первичного очага.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о высокой непосредственной эффективности изученного режима неоадьювантной

ХТ (частота пПР –62,5%) в прогностически неблагоприятной группе больных местнораспространенным ТНРМЖ.

Длительное время считалось, что при ТНРМЖ от назначения препаратов платины выигрывают исключительно пациентки с мутациями *BRCA1/2*. Однако, в 2017 г. были опубликованы результаты подгруппового анализа исследования GeparSixto и данные исследования BrighTNess, которые позволяют утверждать, что включение производных платины в режимы неоадьювантной ХТ полезно именно при ТНРМЖ с диким типом *BRCA1/2*. В этих работах было показано, что вклад препаратов платины в достижение пПР для пациенток с мутациями *BRCA1/2* минимален, в то время как максимальное преимущество от назначения платиносодержащих режимов получают пациентки с диким типом *BRCA1/2*.

В нашем исследовании частота пПР в подгруппах больных с мутированным и диким типами *BRCA1* и *CHEK2* была сопоставимой и составила 56,5 и 64,9% соответственно, без статистической значимости различий. Иными словами, мы не отметили какой-либо дополнительной эффективности изученного платиносодержащего режима в подгруппе с мутациями *BRCA1* в сравнении с диким типом генов *BRCA1* и *CHEK2*. Следует отметить, что при некоторых мутациях *BRCA1* (Т300G, 185delAG, del2080) пПР не был зафиксирован ни у одной пациентки. В то же время в двух случаях таких редких мутаций как Q356R и с.5263_5264insC отмечена пПР. При наличии наиболее распространенной в славянской популяции мутации *BRCA1* 5382insC частота пПР составила 68,7%.

Различия в эффективности неоадьювантной ХТ при мутациях *BRCA1* могут быть объяснены различными функциональными изменениями, развивающимися в белке *BRCA1* вследствие мутации. В работе Drost и соавт. было показано, что при мутации в RING-домене *BRCA1* образуется белок, устойчивый к убиквитинированию и разрушению внутриклеточными протеазами [18]. К мутациям RING-домена относится Т300G, таким образом, вследствие данной мутации вместо укороченного белка *BRCA1* с отсутствующим функциональным доменом, в опухолевой клетке образуется гиперэкспрессия функционирующего

BRCA1 и, как следствие, отсутствие чувствительности к ДНК-повреждающим агентам.

К сожалению, в крупных исследованиях по неoadъювантной терапии не представлено данных о частоте пПР в зависимости от типа мутации *BRCA1*, таким образом, наш материал является, несомненно, новаторским. Небольшое количество случаев с мутациями *BRCA1* в нашем исследовании (для отдельных мутаций – единичные наблюдения) не позволяют сделать однозначных выводов, однако, полученные данные представляют большой интерес и практическую значимость и создают предпосылки для дальнейшего накопления подобного материала.

При анализе токсичности исследованного интенсифицированного режима неoadъювантной ХТ обращает на себя высокая частота гематологической токсичности, в том числе анемии (все степени – у 98,7% пациенток 3 ст. – у 37,0% пациенток). Развитие анемии следует в первую очередь связать с введением цисплатина. Проведение гемотрансфузии проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, потребность в гемотрансфузии возникла на фоне проведения 31/621 курса ХТ, что составило 5% от всего объема лечения (5% от общего количества курсов). Для сравнения: в исследованиях BrighTNess и GeparSixto частота анемии в группе лечения с карбоплатином составила 17% и 14% соответственно, при этом частота анемии 3 ст. в группах терапии без добавления препаратов платины не превысила 1%.

Частота нейтропении в нашем исследовании также сопоставима с таковой в исследованиях BrighTNess и GeparSixto, в которых сообщается о частоте нейтропении 3-4 ст. около 50%, согласно нашим результатам – 57,5%. Важно отметить, исследуемый режим предполагает плановую первичную профилактику Г-КСФ в течение 5 суток. Проведение первичной профилактики Г-КСФ позволило снизить частоту развития фебрильной нейтропении до 4 случаев.

Тромбоцитопения 3-4 ст. в нашем исследовании отмечена в 7,5% случаев, что сопоставимо с данными исследований BrighTNess (6%) и значительно реже, чем в схожем по изучаемому режиму, исследовании GeparSixto (14%). Эти

различия могут быть объяснены использованием в данных работах в качестве платинового агента карбоплатина. В нашем исследовании у всех трех пациенток, которым в данном исследовании цисплатин был заменен на карбоплатин, была отмечена тромбоцитопения 3-4 ст., потребовавшая в одном случае инфузии тромбоконцентрата. Таким образом, с точки зрения гематологической токсичности выбор в пользу цисплатина позволяет сделать токсичность управляемой и снижает вероятность развития таких жизнеугрожающих осложнений как тромбоцитопения 3-4 ст.

Однако, при меньшей гематологической токсичности, применение цисплатина усиливает эметогенность режима ХТ. Частота тошноты и рвоты 1-2 ст. составила 96,7% случаев. Мы использовали трехкомпонентный режим антиэметогенной терапии (НТЗ-антагонисты + апрепитант + ГКС в течение 3 суток после введения ХТ), на фоне которого удалось минимизировать частоту тошноты и рвоты 3 ст. до единичных случаев 3/80 (3,7%). Тошнота и рвота не являлись причиной модификации или отмены проводимой ХТ, в случае развития данного вида токсичности проводилась модификация сопроводительной терапии.

Среди негематологических видов токсичности мы столкнулись с относительно высокой частотой периферической полинейропатии: все степени 49,38%, в том числе 3 ст. – 8,64% случаев. В исследовании BrighTNess частота полинейропатии 3 ст. составила 3% при сопоставимой плотности дозы паклитаксела (80 мг/м²/нед.), данные различия в частоте развития тяжелой полинейропатии могут быть объяснены нейротоксическим действием цисплатина.

Частота случаев субклинической кардиотоксичности составила 31,4% пациенток, что значительно выше, чем в исследовании GeparSixto (4%), однако, данные различия могут быть объяснены применением различной формы доксорубицина (липосомальная форма в исследовании GeparSixto).

Частота стоматита составила 30,0% (24/80) случаев и связана преимущественно с терапией доксорубицином, при этом частота стоматита 3 ст. составила 11,2% (9/80) случаев. Частота кожной токсичности 3 ст. составила 3,7%. У всех пациенток было отмечено полное разрешение кожной токсичности

на фоне проведения симптоматической терапии. Стоматит и кожная токсичность являлись причиной редукции дозы доксорубицина на 1 дозовый уровень.

Развитие нефротоксичности на фоне терапии цисплатином являлось дозолимитирующим видом токсичности, однако, после проведенной инфузионной терапии клиренс креатинина возвращался к нормальным значениям, кроме того, не было зафиксировано явлений нефротоксичности в течение периода наблюдения после завершения комплексного лечения.

При анализе профиля токсичности не было получено существенных различий в частоте симптомов дозолимитирующей токсичности в группах пациенток с мутациями *BRCA1*, *CHEK2* и диким типом этих генов. Отмечены статистически значимые различия в частоте развития тромбоцитопении 3 ст. в группе пациенток с мутацией *BRCA1* (21,7% против 1,7 %, $p=0,006$). Данные различия могут быть объяснены тем, что все пациентки, у которых лечение проводилось с заменой цисплатина на более карбоплатин, обладающий более выраженным миелотоксическим потенциалом, были носителями мутации *BRCA1*. Только в двух случаях развитие тромбоцитопении 3-4 степени у носителей мутации *BRCA1* было отмечено на фоне терапии цисплатином, что не позволяет нам говорить о значимых различиях в частоте развития тромбоцитопении 3-4 ст в зависимости от мутационного статуса *BRCA1*, а свидетельствует о большей безопасности комбинации с включением цисплатина в отношении частоты развития гематологической токсичности. Таким образом, мы не выявили какого-либо влияния носительства мутаций *BRCA1* на токсичность химиотерапии, включающей доксорубицин, паклитаксел и цисплатин.

Показатели 3-летней выживаемости в нашей работе были несколько ниже, чем в исследовании GeparSixto при добавлении карбоплатина к паклитакселу и доксорубицину (непегилированному липосомальному): 70,0 и 86,1%. Однако, важно отметить, что в данном исследовании большая часть пациенток имели II стадию заболевания, поражение кожи (T4) было зафиксировано лишь в 5% случаев, а поражение над- и подключичных лимфатических узлов – в 1% случаев.

В связи с небольшим количеством больных с более распространенными стадиями отдельных данных по выживаемости для этой подгруппы не представлено. В нашей работе бóльшая часть пациенток (80%) имели клиническую стадию IIВ-IIIС, что, вероятнее всего, и обусловило более низкие показатели выживаемости.

В нашем исследовании по прошествии 36 мес. наблюдения кривая безрецидивной выживаемости вышла на плато, что соответствует мировым данным, свидетельствующим о том, что при ТНРМЖ бóльшая часть рецидивов развивается в течение первых двух лет наблюдения после первичного лечения.

При анализе взаимосвязи результатов лечения в зависимости от кумулятивных доз препаратов и плотности дозы не было выявлено существенного влияния этих показателей на БРВ.

Важно отметить, что в половине всех случаев прогрессирования первой зоной поражения был головной мозг. Мы отметили, что частота метастатического поражения головного мозга была значительной выше в подгруппе больных с герминальной мутацией *BRCA1* 42,9% против 3,5% ($p < 0,00001$). К сожалению, рутинное выполнение МРТ головного мозга с в/в контрастированием в отсутствие специфических жалоб не входит в стандартный перечень процедур обследования больных РМЖ железы даже при распространенном процессе. Однако, полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности обследования ЦНС при местно-распространенном ТНРМЖ на этапе первичной диагностики и далее в процессе динамического наблюдения, особенно при наличии герминальной мутации *BRCA1*. Ранее выявление бессимптомного метастатического поражения головного мозга может повлиять на тактику лечения (например, отказаться от интенсифицированной высокотоксичной ХТ, оперативного вмешательства на молочной железе) и позволит увеличить частоту выполнения локальных методов лечения метастазов в головном мозге (хирургического, стереотаксической ЛТ), что может положительным образом сказаться на отдаленных результатах лечения.

В мировой литературе на не удалось найти масштабных исследований, посвященных анализу частоты метастатического поражения головного мозга при ТНРМЖ, ассоциированном с мутацией *BRCA1*. В исследовании Zavistanos и соавт. было показано, что для пациенток с мутацией *BRCA1* характерно достоверно более раннее развитие метастатического поражения головного мозга: 3-летняя БРВ в отношении поражения ЦНС в группе мутации *BRCA1* составила 84% в сравнении с 97% при диком типе *BRCA1* ($p=0,049$). При анализе данной работы следует учитывать, что данное исследование является ретроспективным, с небольшим количеством участниц с мутациями *BRCA1*, в связи с чем метастатическое поражение головного мозга выявлено только у 3 пациенток [81].

При анализе факторов, предсказывающих вероятность достижения пПР, также не было отмечено достоверно значимого влияния параметров, связанных с характеристикой проводимого лечения – количества курсов ХТ, кумулятивных доз препаратов, а также дозовой плотности введения препаратов.

Факторами, оказывающими влияние на частоту пПР в общей группе, больных оказались уровень ТИЛ более 20% ($p=0,05$), а также отношение уровня нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови до начала неoadъювантной ХТ менее 2,64 ($p=0,011$). Полученные результаты в отношении факторов, предсказывающих достижение пПР, сопоставимы с данными других авторов, однако, использование ТИЛ в качестве предсказывающего фактора осложняется отсутствием единого стандарта трактовки понятия «высокой» лимфоцитарной инфильтрации опухолевой стромы.

Значимый уровень соотношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови в нашем исследовании соответствует таковому, полученному в исследовании Chen и соавт. (коэффициент 2,1), а также Xu и соавт. (коэффициент 2,05) [13; 80]. Определение данного показателя является доступным и легко воспроизводимым в рутинной клинической практике и в дальнейшем, в случае валидации, может быть включено в перечень предсказывающих факторов достижения пПР. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам периферической крови не имело предиктивного значения в

отношении вероятности достижения пПР. Кроме того, по результатам гос-анализа не удалось выявить достоверный уровень данного показателя, обладающей приемлемой чувствительностью и специфичностью.

При анализе факторов, предсказывающих эффективность неoadъювантной ХТ в группе носителей герминальной мутации *BRCA1*, было выявлено статистически значимое увеличение частоты пПР при опухолях высокой степени злокачественности (72,73% при опухолях G3 vs 41,66% при G2, $p=0,027$). При мутации *BRCA1* возраст старше 40 лет ассоциировался с более высокой частотой пПР. Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных различий в профиле токсичности в зависимости от мутационного статуса *BRCA1*, применение интенсифицированного режима неoadъювантной ХТ в первую очередь оправдано при опухолях с высокой степенью злокачественности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованный режим неoadьювантной ХТ при местнораспространенном первично неоперабельном ТНРМЖ характеризуется высокой эффективностью: частота пПР составила 62,5%, что достоверно превосходит эффективность стандартного режима с последовательным назначением таксанов и антрациклинов. В данной прогностически неблагоприятной когорте больных после проведенного комплексного лечения достигнуты высокие показатели выживаемости: 3-летняя БРВ – 70,0%, и 3-летняя ОВ – 78,5%. Достижение пПР ассоциировалось со статистически значимым увеличением ОВ.

В ходе данной работы отдельно рассмотрены особенности эффективности и токсичности интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ в подгруппе пациенток с мутациями *BRCA1*, достоверных различий в сравнении с группой носителей дикого типа гена *BRCA1*, получено не было. В нашей работе была выявлена высокая частота метастатического поражения головного мозга в подгруппе пациенток с мутациями *BRCA1*.

Изученный режим обладает профилем токсичности, сопоставимым с таковым для стандартных режимов химиотерапии с включением препаратов платины. За счет первичной профилактики Г-КСФ данный режим характеризуется низкой частотой развития фебрильной нейтропении. Ввиду разработанной схемы редукции доз препаратов, изученный режим неoadьювантной ХТ обладает управляемым профилем токсичности.

Среди многочисленных проанализированных факторов предсказывающими свойствами в отношении вероятности достижения пПР во всей группе обладали уровень ТИЛ и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови, а в подгруппе больных с *BRCA1* мутацией – возраст и степень злокачественности.

ВЫВОДЫ

1. Изученный интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии, включающий доксорубицин, цисплатин и паклитаксел, позволил получить пПР у 62,5% больных местнораспространенным первично неоперабельным ТНРМЖ.
2. Частота достижения пПР не различалась в группах пациенток-носителей мутации *BRCA* и *CHEK2* (56,5%) и при диком типе данных генов (69,4%).
3. Злетняя БРВ во всей группе больных составила 70,0%, 3-летняя ОВ во всей группе больных составила 78,5%.
4. Достижение пПР ассоциировалось с увеличением показателей 2-летней БРВ 85,2 и 64,3% соответственно ($p=0,028$).
5. У больных местно-распространенным ТНРМЖ с мутацией *BRCA1* выявлена статистически значимо более высокая частота метастатического поражения головного мозга: 42,9 против 3,5% при наличии мутации *BRCA1* и диком типе *BRCA1* соответственно ($p<0,00001$).
6. Исследованный режим характеризовался приемлемым и управляемым профилем гематологической и негематологической токсичности.
7. Предикторными факторами в отношении достижения пПР во всей группе оказались: индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови $<2,64$ (ОШ 3,5, $p=0,011$) и уровень ТИЛ в строме опухоли $>20\%$ (ОШ 4,92, $p=0,05$). В подгруппе больных с мутацией *BRCA1* наибольшая частота пПР выявлена при опухолях высокой степени злокачественности: 72,73 против 41,6% при G3 и G2 соответственно ($p=0,027$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ – 5-фторурацил

AUC – площадь под фармакокинетической кривой (area under curve) (площадь под кривой)

FDA – администрация по контролю над пищевыми и лекарственными средствами (food and drug administration)

HER2 – человеческий эпидермальный рецептор фактора роста 2 типа (human epidermal growth factor receptor)

PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly ADP ribose polymerase) (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы)

АТФ – аденозинтрифосфат

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВВП – время без прогрессирования

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

пПР – полная патоморфологическая регрессия

РМЖ – рак молочной железы

РП – рецепторы прогестерона

РЭ – рецепторы эстрогенов

ТИЛ – опухолеинфильтрирующие лимфоциты

ТНРМЖ – тройной негативный рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ХТ – химиотерапия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Игнатова, Е.О. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима неoadъювантной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. / Е.О. Игнатова, М.А. Фролова, А.В. Петровский // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. – С. 49-57.
2. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы. / Имянитов Е.Н. // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – № 4. – С. 258-256.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // МНИОИ им П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. – 2019. – С. 250.
4. Скрыпникова, М.А. Режимы химиотерапии с модификацией доз и интервалов введения при тройном негативном раке молочной железы. / М.А. Скрыпникова – Москва, 2012.
5. Alba, E. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study / E. Alba, J.I. Chacon, A. Lluch, et al. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2012. – V. 136. – №2. – P. 487-493.
6. Arun, B. Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer in *BRCA* Mutation Carriers and Noncarriers: A Single-Institution Experience / B. Arun, S. Bayraktar, D.D. Liu, et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – V. 29. – №28. – P. 3739-3746.
7. Asano, Y. A.Y. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Efficacy of Preoperative Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer / A.Y. Asano Y, Noda S, Kawajiri H. – 2016. – V. 23. – P. 1104–1110.
8. Bear, H.D. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial / H.D. Bear, G. Tang, P. Rastogi, et al. // The Lancet Oncology. – 2015. – V.16. – №9. – P. 1037-1048.

9. Byrski, T. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer / T. Byrski, R. Dent, P. Blecharz, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2012. – V. 14. – №4. – P. R110.
10. Canello, G. Phase II Study With Epirubicin, Cisplatin, and Infusional Fluorouracil Followed by Weekly Paclitaxel With Metronomic Cyclophosphamide as a Preoperative Treatment of Triple-Negative Breast Cancer / G. Canello, V. Bagnardi, C. Sangalli, et al. // *Clinical Breast Cancer*. – 2015. – V. 15. – №4. – P. 259-265.
11. Carey, L.A. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes / L.A. Carey, E.C. Dees, L. Sawyer, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2007. – V. 13. – №8. – P. 2329-2334.
12. Chacón, R.D. Triple-negative breast cancer / R.D. Chacón, M.V. Costanzo. // *Breast Cancer Res*. – 2010. V. 12. – P. 9.
13. Chen, Y.C. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective stud / C.K. Chen, Y. Nie Y, S. Qu. // *BMC Cancer*. – 2016. V. 16. – P. 320.
14. Cortazar, P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch, et al. // *The Lancet*. – 2014. – V.384. – №9938. – P. 164-172.
15. Denkert, C. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer / C. Denkert, S. Loibl, A. Noske, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – V. 28. – №1. – P. 105-113.
16. Denkert, C. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers / C. Denkert, G. von Minckwitz, J.C. Brase, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – V. 33. – №9. – P. 983-991.
17. Dent, R. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer / R. Dent, W.M. Hanna, M. Trudeau, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2009. – V. 115. – №2. – P. 423-428.

18. Diaz-Correa, E. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) consisting in dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide followed by cisplatin plus taxane for locoregional advanced triple-negative breast cancer (LATNBC) / E. Diaz-Correa, C. Singh, R. Pereira. – *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. V. – 29. – №5. suppl.
19. Drost, R. BRCA1 RING Function Is Essential for Tumor Suppression but Dispensable for Therapy Resistance / R. Drost, P. Bouwman, S. Rottenberg, et al. // *Cancer Cell*. – 2011. – V. 20. – №6. – P. 797-809.
20. Eryilmaz, M.K. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio has a High Negative Predictive Value for Pathologic Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy / M.K. Eryilmaz, H. Mutlu, D.K. Salim, et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2014. – V. 15. – №18. – P. 7737-7740.
21. Ezzat, A.A. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients / A.A. Ezzat, E.M. Ibrahim, D.S. Ajarim, et al. // *British Journal of Cancer*. – 2004. – V. 90. – №5. – P. 968-974.
22. Fasching, P.A. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment / P.A. Fasching, K. Heusinger, L. Haeberle, et al. // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 486.
23. Fontanella, C. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials / C. Fontanella, B. Lederer, S. Gade. // *Breast Cancer Research Treat.* – 2015. – V. 150. – №1. – P. 127-139.
24. Frasci, G. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer / G. Frasci, P. Comella, M. Rinaldo, et al. // *Annals of Oncology*. – 2009. – V. 20. – №7. – P. 1185-1192.
25. García-Martínez, E. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer / E. García-Martínez, G.L. Gil, A.C. Benito, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2014. – V. 16. – №6. – P. 488.

26. Gerber, B. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44) / B. Gerber, S. Loibl, H. Eidtmann, et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – V. 24. – №12. – P. 2978-2984.
27. Griggs, J.J. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / J.J. Griggs, P.B. Mangu, H. Anderson, et al. // *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. – 2012. – P. 9.
28. Hahnen, E. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial / E. Hahnen, B. Lederer, J. Hauke, et al. // *JAMA oncology*. – 2017. – V. 3. – №10. – P. 1378-1385.
29. Humbert, O. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer / O. Humbert, J.-M. Riedinger, C. Charon-Barra, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – V. 21. – №24. – P. 5460-5468.
30. Huober, J. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials / J. Huober, S. Gelber, A. Goldhirsch, et al. // *Annals of Oncology*. – 2012. – V. 23. – №11. – P. 2843-2851.
31. Hurley, J. The use of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in locally advanced breast cancer that is triple negative: retrospective analysis of 144 patients / J. Hurley, I.M. Reis, S.E. Rodgers, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2013. – Vol. 138. – № 3. – P. 783-794.
32. Issa-Nummer, Y. Prospective Validation of Immunological Infiltrate for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Breast Cancer – A Substudy of the Neoadjuvant GeparQuinto Trial / Y. Issa-Nummer, S. Darb-Esfahani, S. Loibl, et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – V. 8. – №12. – P. e79775.
33. Jovanović, B. A. Randomized Phase II Neoadjuvant Study of Cisplatin, Paclitaxel With or Without Everolimus in Patients with Stage II/III Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Responses and Long-term Outcome Correlated with Increased Frequency of

- DNA Damage Response Gene Mutations, TNBC Subtype, AR Status, and Ki67 / B. Jovanović, I.A. Mayer, E.L. Mayer, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – V. 23. – №15. – P. 4035-4045.
34. Jung, Y.Y. Histomorphological Factors Predicting the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer / Y.Y. Jung, C.L. Hyun, M.-S. Jin, et al. // *Journal of Breast Cancer*. – 2016. – V. 19. – №3. – P. 261.
35. Karatas, F. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients / F. Karatas, G.U. Erdem, S. Sahin, et al. // *The Breast*. – 2017. – V. 32. – P. 237-244.
36. Kassam, F. Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design / F. Kassam, K. Enright, R. Dent, et al. // *Clinical Breast Cancer*. – 2009. – V. 9. – №1. – P. 29-33.
37. Keam, B. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis / B. Keam, S.-A. Im, K.-H. Lee, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. R22.
38. Kim, T. Predictive Significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 Expression for Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer / T. Kim, W. Han, M.K. Kim, et al. // *Journal of Breast Cancer*. – 2015. – V. 18. – №1. – P. 16.
39. Kraus, J.A. Predictors of Pathologic Complete Response After Standard Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-negative Breast Carcinoma: / J.A. Kraus, S. Beriwal, D.J. Dabbs, et al. // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2012. – V. 20. – №4. – P. 334-339.
40. Ladoire, S. Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Carcinoma Is Associated with the Disappearance of Tumor-Infiltrating Foxp3+ Regulatory T Cells / S. Ladoire, L. Arnould, L. Apetoh, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – V. 14. – №8. – P. 2413-2420.
41. Le Tourneau, C. Pathologic Response to Short Intensified Taxane-free Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Highly Proliferative Operable Breast

Cancer: / C. Le Tourneau, S. Dettwiler, P. Beuzeboc, et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – V. 35. – №3. – P. 242-246.

42. Lehmann, B.D. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes: Biomarker strategies for triple-negative breast cancer / B.D. Lehmann, J.A. Pietenpol // *The Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 232. – № 2. – P. 142-150.

43. Li, X. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients / X. Li, M. Liu, Y. Zhang, et al. // *Medical Oncology*. – 2011. – V. 28. – №S1. – P. 129-134.

44. 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. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – V. 26. – №8. – P. 1275-1281.

45. Loibl, S. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2018. – V. 19. – №4. – P. 497-509.

46. Mao, Y. The Value of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) for Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Mao, Q. Qu, Y. Zhang, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – V. 9. – №12. – P. e115103.

47. Masuda, H. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients / H. Masuda, N. Masuda, Y. Kodama, et al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2011. – V. 67. – №4. – P. 911-917.

48. Minckwitz, G. von. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J.-U. Blohmer, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – V. 30. – №15. – P. 1796-1804.

49. Minckwitz, G. von. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial / G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2014. – V. 15. – №7. – P. 747-756.
50. Mittendorf, E.A. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial / E.A. Mittendorf, H. Zhang, C.H. Barrios, et al. // *The Lancet*. – 2020. – V. 396. – №10257. – P. 1090-1100.
51. Montagna, E. Pathological complete response after preoperative systemic therapy and outcome: relevance of clinical and biologic baseline features / E. Montagna, V. Bagnardi, N. Rotmensz, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2010. – V. 124. – №3. – P. 689-699.
52. Ni, X N.X. An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy / N.X. Ni X, Q. Ou-Yang, Z. Shao. – 2014. – Vol. 9. – №11. – P. e111886.
53. Nishimura, R. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? / R. Nishimura, N. Arima // *Breast Cancer*. – 2008. – V. 15. – №4. – P. 303-308.
54. Ogston, K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival / K.N. Ogston, I.D. Miller, S. Payne, et al. // *The Breast*. – 2003. – V. 12. – №5. – P. 320-327.
55. Parvin, J.D. BRCA1 at a branch point / J.D. Parvin // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – V. 98. – №11. – P. 5952-5954.
56. Patel, T. Pathological predictive factors for tumor response in locally advanced breast carcinomas treated with anthracyclin-based neoadjuvant chemotherapy / T. Patel, A. Gupta, M. Shah // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2013. – V. 9. – №2. – P. 245.

57. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. – 2014. – P. 24.
58. Perou, C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sorlie, M.B. Eisen, et al. // *Nature*. – 2000. – V. 406. – № 6797. – P. 747-752.
59. Pfeiffer, R.M. Risk Prediction for Breast, Endometrial, and Ovarian Cancer in White Women Aged 50 y or Older: Derivation and Validation from Population-Based Cohort Studies / R.M. Pfeiffer, Y. Park, A.R. Kreimer, et al. // *PLoS Medicine*. – 2013. – V. 10. – №7. – P. e1001492.
60. Prado-Vázquez, G. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses / G. Prado-Vázquez, A. Gámez-Pozo, L. Trilla-Fuertes, et al. // *Scientific Reports*. – 2019. – V. 9. – № 1. – P. 1538.
61. Pu, R.T. Pathologic Features of Breast Cancer Associated With Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy / R.T. Pu, A.F. Schott, D.E. Sturtz, et al. // *Am J Surg Pathol*. – 2005. – Vol. 29. – № 3. – P. 5.
62. Rastogi, P. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 / P. Rastogi, S.J. Anderson, H.D. Bear, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – V. 26. – №5. – P. 778-785.
63. Ray-Coquard, I. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas / I. Ray-Coquard, C. Cropet, M. Van Glabbeke, et al. // *Cancer Research*. – 2009. – V. 69. – №13. – P. 5383-5391.
64. Rouzier, R. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy / R. Rouzier // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – V. 11. – №16. – P. 5678-5685.
65. Rugo, H.S. Adaptive Randomization of Veliparib–Carboplatin Treatment in Breast Cancer / H.S. Rugo, O.I. Olopade, A. DeMichele, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V. 375. – №1. – P. 23-34.

66. Sabatier, R. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer / R. Sabatier, P. Finetti, E. Mamessier, et al. // *Oncotarget*. – 2015. – V. 6. – №7. – P. 5449-5464.
67. Salgado, R. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria, et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – V. 26. – №2. – P. 259-271.
68. Schmid, P. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – V. 379. – №22. – P. 2108-2121.
69. Schmid, P. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V. 382. – № 9. – P. 810-821.
70. Schmidt, H. Pretreatment Levels of Peripheral Neutrophils and Leukocytes As Independent Predictors of Overall Survival in Patients With American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: Results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial / H. Schmidt, S. Suci, C.J.A. Punt, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – V.25. – №12. – P. 1562-1569.
71. Sharma, P. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts / P. Sharma, S. López-Tarruella, J.A. García-Saenz, et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – V. 23. – №3. – P. 649-657.
72. Shimelis, H. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing / H. Shimelis, H. LaDuca, C. Hu, et al. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2018. – V. 110. – №8. – P. 855-862.
73. Sikov, W.M. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance) / W.M. Sikov, D.A. Berry, C.M. Perou, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – V. 33. – №1. – P. 13-21.

74. Ueda, S. Baseline Tumor Oxygen Saturation Correlates with a Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy / S. Ueda, D. Roblyer, A. Cerussi, et al. // *Cancer Research*. – 2012. – V. 72. – №17. – P. 4318-4328.
75. Untch, M. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial / M. Untch, C. Jackisch, A. Schneeweiss, et al. // *The Lancet Oncology*. – 2016. – V. 17. – № 3. – P. 345-356.
76. Wang, C. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer / C. Wang, J. Zhang, Y. Wang, et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 3. – P. 523-528.
77. Wang, Y. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures / Y. Wang, D. Cortez, P. Yazdi, et al. // *Genes Dev*. 2000. – V.14. – №8 – P.13.
78. Warner, E.T. Impact of race, ethnicity, and BMI on achievement of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pooled analysis of four prospective Alliance clinical trials (A151426) / E.T. Warner, K.V. Ballman, C. Strand, et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2016. – V. 159. – №1. – P. 109-118.
79. West, N.R. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer / N.R. West, K. Milne, P.T. Truong, et al. // *Breast Cancer Research*. – 2011. – V. 13. – №6. – P. R126.
80. Xu, J. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy / Xu J, Ma C, Zhang L, et al. – 2017.
81. Zavitsanos, P.J. BRCA1 Mutations Associated With Increased Risk of Brain Metastases in Breast Cancer: A 1 / P.J. Zavitsanos, D.E. Wazer, J.T. Hepel, et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – V. 41. – №12. – P. 1252-1256.

