

КОВАЛЕНКО ЕЛЕНА ИГОРЕВНА

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Артамонова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Демидов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики института хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последиplomного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Криворотько Петр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «19» ноября 2026 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.gopsc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире. Совершенствование подходов к лечению больных РМЖ является не только клинической, но и социально значимой задачей. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) является важнейшим этапом комплексного лечения раннего и местно-распространенного РМЖ. При агрессивных подтипах – тройном-негативном (ТН), HER2-позитивном (HER2+) – НАХТ является стандартным подходом, начиная со II стадии. При люминальном (ЭР+HER2-) подтипе показанием к назначению НАХТ является чаще всего местно-распространенный неоперабельный процесс или невозможность выполнения органо-сохранного лечения. Несмотря на то, что подтипы РМЖ характеризуются различным биологическим поведением, течением и прогнозом, полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR) ассоциируется с улучшением как бессобытийной, так и общей выживаемости при всех подтипах, в наибольшей степени – при ТН и HER2+. При люминальном РМЖ морфологический ответ после НАХТ в меньшей степени коррелирует с прогнозом: при общей низкой частоте полных регрессий отдаленные результаты при RCB 0 и I при этом подтипе сопоставимы. Учитывая данный факт, целесообразно оценивать эффективность НАХТ при ЭР+HER2- РМЖ именно по системе RCB и в качестве первичной конечной точки применять не только RCB 0, но и RCB I. Современные режимы НАХТ включают антрациклины и таксаны, применяемые последовательно, при ТН РМЖ к таксановому этапу возможно добавление препаратов платины, при HER2+ - в обязательном порядке - анти- HER2-терапии. В настоящее время уже доказано позитивное влияние на отдаленные результаты дозо-уплотненных (с укороченным интервалом) режимов адъювантной ХТ независимо от рецепторного статуса первичной опухоли. Однако, в данных исследованиях отдельные подтипы РМЖ не выделялись, использовались относительно устаревшие схемы лекарственной терапии. Влияние современных дозо-уплотненных антрациклин-таксан-содержащих режимов НАХТ на непосредственные (патоморфологические регрессии) и отдаленные (бессобытийную выживаемость) результаты при различных подтипах РМЖ, в том числе при HER2-позитивном в условиях применения двойной анти-HER2-блокады, окончательно не изучено. Кроме того, лишь некоторые исследования используют в оценке эффективности дозо-уплотненной НАХТ систему RCB, что, как было показано ранее, является актуальным в отношении ЭР+HER2- подтипа. При ТН подтипе эффективность четырехкомпонентного режима: 4 курса дозо-уплотненного режима AC (ddAC), затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC1,5-2 или AUC6 каждые 3 недели оценена лишь в нескольких небольших

программах, отсутствует единая позиция при выборе режима НАХТ, поскольку в разных клинических исследованиях использовались различные режимы (АС 1 раз в 3 недели или 2 недели, таксан в монотерапии или в комбинации с платиной, паклитаксел еженедельно или доцетаксел 1 раз в 3 нед), что затрудняет интерпретацию результатов и определение оптимальной схемы лечения. Таким образом, изучение эффективности и переносимости дозо-уплотненных режимов НАХТ - 4 ddАС, далее таксановый этап в зависимости от подтипа РМЖ является актуальным и чрезвычайно важным как в научном, так и практическом аспектах и позволит персонифицировать подход к НАХТ. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) занимают ключевую позицию в концепции противоопухолевого иммунитета и могут являться одним из потенциальных биомаркеров прогноза течения онкологического заболевания и эффективности лечения. При ТН и HER2+ РМЖ высокая степень инфильтрации ОИЛ была связана с увеличением частоты pCR и выживаемости; при люминальных опухолях взаимосвязь между ОИЛ и прогнозом четко не определена. Кроме того, в работах проводился анализ только степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами, без анализа субпопуляционного состава, что является важным, так как некоторые субпопуляции могут быть ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м² или 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м²) у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии.

2. Определить предиктивные факторы достижения RCB 0-I у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ.

3. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.

4. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м²+карбоплатин АUC2) у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии.

5. Определить предиктивные факторы достижения RCB 0 у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ.

6. Оценить отдаленные результаты у пациентов с ТН РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.

7. Оценить непосредственную эффективность и переносимость дозо-уплотненных режимов НАХТ (4 курса АС 1 раз в 2 недели, далее 4 курса доцетаксел 75 мг/м² или 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² + трастузумаб+пертузумаб у пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии. Провести сравнительный анализ эффективности дозо-уплотненных режимов с традиционными режимами НАХТ у пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии, получивших двойную анти-HER2-блокаду.

8. Выявить подгруппы пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии с определенными клинико-морфологическими характеристиками, имеющими наибольшее преимущество от дозо-уплотненной НАХТ, включая экспрессию гормональных рецепторов.

9. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с HER2+ РМЖ II-III стадии, получивших дозо-уплотненные и традиционные режимы НАХТ.

10. Изучить субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов при различных подтипах РМЖ у пациентов, получающих НАХТ. Выявить значимые популяции и определить пороговые значения субпопуляций лимфоцитов, при которых RCB 0 при ТН РМЖ и RCB 0-I при ЭР+ HER2- достигается с наибольшей и наименьшей частотой.

Методология и методы исследования

В исследование включено 1585 пациентов, из которых 865 получили дозо-уплотненные режимы, а 720 – стандартные. Эффективность терапия оценивалась в пределах каждого биологического подтипа РМЖ (ЭР+ HER2-, ТН, HER2+) с включением в схемы второго блока НАХТ препаратов, соответствующих подтипу. На первом этапе проводилась оценка эффективности и переносимости дозо-уплотненной терапии в проспективно набранной когорте с последующим ретроспективным сравнением с когортой, получавшей стандартное лечение. Во избежание систематических искажений группы сравнения в пределах каждого подтипа РМЖ были сбалансированы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам. Для каждого

фрагмента исследования согласно поставленным задачам сформированы статистические гипотезы, обеспечивающие достаточную мощность исследования. Непосредственная эффективность оценивалась по системе RCB. При разных подтипах РМЖ оценивались разные конечные точки (RCB 0 при ТН и HER2+, RCB 0+1 при ЭР+HER2-). Также оценивались отдаленные результаты. Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Научная новизна

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

Теоретическая и практическая значимость

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

улучшить отдалённые онкологические результаты, а у другой – избежать избыточной эскалации лечения, избыточной токсичности и дополнительной нагрузки на здравоохранение в случаях, когда проведение дозо-уплотнённых режимов не показано. Более широкое внедрение дозо-уплотнённых режимов в клиническую практику при наличии соответствующих показаний потенциально может способствовать улучшению показателей выживаемости, и, соответственно, снижению смертности от рака молочной железы. Дополнительную ценность работе придаёт оценка иммунного микроокружения опухоли, в частности состава и выраженности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в первичной опухоли до начала системного лечения. Анализ данного параметра может рассматриваться как инструмент стратификации риска и предикции ответа на неoadъювантную терапию.

Личный вклад

Автор самостоятельно провела анализ научной литературы, изучила степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования; самостоятельно разработала дизайн исследования, статистические гипотезы, осуществляла сбор и статистический анализ проспективных данных и ретроспективной когорты с последующим их сопоставлением и сравнением. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично автором. Соискателем подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п. 2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» и п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность дозо-уплотнённой НАХТ при РМЖ определяется биологическим подтипом опухоли и требует дифференцированного подхода к выбору режима лечения.
2. У пациентов с ТН РМЖ дозо-уплотнённая НАХТ обеспечивает достоверное повышение частоты полного патоморфологического ответа и улучшение бессобытийной и выживаемости без отдалённых метастазов по сравнению со стандартными режимами, независимо от клинико-патологических характеристик.

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

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

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

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

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

Внедрение результатов исследования

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

Апробация

Апробация диссертации состоялась 18 ноября 2025 года на совместной научной конференции отделений противоопухолевой лекарственной терапии №1, 2, 4 отдела лекарственного лечения, отдела онкомамологии, отделения абдоминальной онкологии №5, отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий централизованного научно-клинического лабораторного отдела «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Публикации

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

Объем и структура работы

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование включены пациенты с операбельным или местно-распространенным РМЖ, получившие НАХТ в дозо-уплотненном или стандартном режиме с января 2008 года по декабрь 2024 года с последующим локальным лечением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Проспективный набор пациентов в группу дозо-уплотненной НАХТ происходил с ноября 2018 года по декабрь 2024 года, лечение осуществлялось в отделении химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Диагноз подтверждался морфологически. Молекулярные подтипы определялись по стандартным иммуногистохимическим критериям (ЭР, ПР, HER2, Ki67), включая выделение подгруппы ER-low. При ЭР+ HER2- подтипе для определения вероятности попадания опухоли в высокий геномный риск (значение RS (recurrence score) 26 и выше) по Oncotype, использовали модель, предложенную и валидированную S. Yamamoto и соавт. Расчет производили по следующей формуле:

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

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

Проведено сравнительное исследование эффективности дозо-уплотнённых и стандартных режимов НАХТ при ЭР+ HER2-, ТН и HER2+ РМЖ. Дизайн включал два этапа: анализ проспективных когорт, получивших дозо-уплотнённую (ДД) терапию, и последующее сравнение их со стандартными режимами (НЕДД) с использованием псевдорандомизации (propensity score matching) с балансировкой по основным клинико-патологическим характеристикам.

Дозо-уплотнённые режимы включали режим АС 1 раз в 2 недели (ddAC) с последующим назначением таксанового этапа в зависимости от подтипа РМЖ: при ТН РМЖ – еженедельный паклитаксел+карбоплатин (РС), при HER2-позитивном – таксан + двойная анти-HER2-блокада (трастузумаб + пертузумаб). В контрольных группах использовались стандартные режимы АС 1 раз в 3 недели и далее таксан (+/- препараты платины при ТН; +двойная анти-HER2-блокада при HER2+). Хирургическое лечение выполнялось в течение 6 недель после завершения НАХТ.

Первичные конечные точки: частота патоморфологического ответа (RCB 0-1 при ЭР+HER2- РМЖ, или pCR/RCB 0 при ТН и HER2+ РМЖ). Вторичные конечные точки: бессобытийная выживаемость, выживаемость без отдалённых метастазов, общая выживаемость, токсичность и дозоинтенсивность.

Статистическая гипотеза исследования заключалась в том, что применение дозо-уплотнённых режимов НАХТ повышает частоту патоморфологического ответа по сравнению со стандартной терапией: RCB 0-1 с 22% до 32% при ЭР+ HER2- РМЖ, pCR с 36,5% до 50% при ТН РМЖ и pCR с 50% до 60% при HER2-позитивном подтипе в целом (и с 45% до 65% при ЭР+HER2+, с 60% до 85% при ЭР-HER2+).

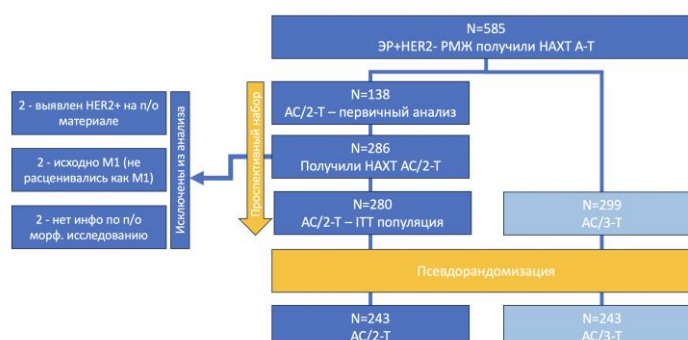
Оценка эффективности проводилась по частоте pCR и системе RCB, а также по показателю клиренса исходно пораженных лимфоузлов (axillary clearance/pCR). Выживаемость анализировалась методом Каплана–Майера с применением log-rank теста. Применялись критерий χ^2 , логистическая регрессия и модель Кокса с анализом взаимодействий. Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics 20.0. Иммунный профиль опухоли изучался методом проточной цитометрии с оценкой субпопуляций ОИЛ. Оценивали субпопуляционный состав ОИЛ, включая основные Т-клеточные популяции (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+), Т-регуляторные клетки (CD4+CD25highCD127-/low, CD4+CD152+, CD152+CD25+), В-лимфоциты (CD3–CD19+), NK- и NKT-клетки (CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3–CD8+), активированные лимфоциты (CD4+CD25+, CD3+HLA-DR+, CD3–HLA-DR+, HLA-DR+, CD4+CD278+, CD278+CD25+), клетки с экспрессией иммунных контрольных точек (CD4+CD279+, CD8+CD279+, CD273+, CD274+), CD8+ субпопуляции с

различной экспрессией CD28 и CD16/perforin (CD8+CD28+, CD8+CD28-, CD8+CD16+, CD16+Perforin+), а также субпопуляции, отражающие дифференцировку и функциональное состояние лимфоцитов (11b+28-, 11b+28+, 11b-28-, 11b-28+, CD8+CD4+). Дополнительно рассчитывали иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ и коэффициент активации CD8+CD28+/CD8+CD28-.

Результаты исследования

Оценка эффективности дозо-уплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии у пациентов люминальным HER2-негативным раком молочной железы

Проведено 2 этапа исследования. На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, вторым этапом проведён ретроспективный сравнительный анализ дозо-уплотнённых и стандартных режимов НАХТ с балансировкой групп по клинико-патологическим характеристикам. В исследование включались пациенты с уровнем РЭ более 10%. Схема исследования представлена на рисунке 1.



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

Рисунок 1 - Схема исследования при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

Характеристики пациентов проспективной когорты (N=280) приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики пациентов проспективной когорты дозо-уплотненной НАХТ ЭР+ HER2- РМЖ

Характеристика	N	%
Возраст		
≤ 50	197	70,4%
>50	83	29,6%

Статус менопаузы среди пациенток (N=279)		
постменопауза	83	29,7
пременопауза	196	70,3
Распространенность		
операбельный	37	13,2
местнораспространенный	243	86,8
Стадия		
II	25	8,9
III	255	91,1
сТ		
T0-2	79	28,2
T3-4	201	71,8
сN		
0-1	128	45,7
2-3	152	54,3
Гистологический подтип		
НСТ	261	92,2
Дольковый	12	4,3
Муцинозный	5	1,8
Смешанный	2	0,7
Grade		
1-2	225	80,4
3	55	19,6
Подтип		
Люминальный А	13	4,6
Люминальный В	267	95,4
РЭ, баллы		
7-8	256	91,4
4-6	24	8,6
РП, баллы		
7-8	165	58,9
0-6	115	41,1
Ki67, %		
≤40	122	43,6
>40	158	56,4
Вероятность попадания в высокий геномный риск		
≥50	103	36,8
<50	177	63,2
Всего	280	100,0

сТ- клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, Grade - степень злокачественности, ki67 – индекс пролиферативной активности, РЭ – рецепторы эстрогена, РП – рецепторы прогестерона, RS – recurrence score (геномный риск).

Большинство пациентов (N=233, 83,2%) были протестированы на наличие герминальных мутаций. Частота выявления любой мутации составила 18,0% среди протестированных пациентов, наиболее частой была мутация в гене BRCA2 – выявлена у 21 (9%) протестированного пациента. Средний уровень вероятности попадания в группу высокого геномного риска (Вероятность), рассчитанный по модели S. Yamamoto и соавт., составил $40,3 \pm 36,2\%$ (мин 0, макс 100, медиана 27,5). Для определения порогового значения уровня Вероятности достижения RCB 0-1 и проведения последующей псевдорандомизации и подгруппового анализа был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,59, не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%, в связи с чем оптимальный порог уровня Вероятности был определен в 50% как и в оригинальном исследовании S. Yamamoto и соавт.

В качестве второго блока НАХТ 263 (93,9%) получили доцетаксел, 16 (5,7%) – 12 введений паклитаксела еженедельно. Терапия по схеме ddAC была преждевременно отменена у 1 пациентки (0,4%) в связи с тяжелой переносимостью (астения 3 степени). Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 94,1%, медиана - 97,7%. Хирургическое лечение выполнено в 274 (97,9%) наблюдениях, в 6 (2,1%) хирургический этап лечения не выполнен: в 3х случаях по причине недостижения операбельности, в 2х – в связи с прогрессированием (1 - локальным, 1 – системным), в 1 – по причине смерти пациентки от инфаркта в межкурсовом интервале.

Частота pCR (RCB 0) составила 12,9% (N=36), частота RCB 0-1 - 24,3% (N=68). Наиболее частым ответом на НАХТ был RCB 2 – достигнут в 46,4% наблюдений (N=130); RCB 3 отмечен в 27,1% (N=76). Частота полного морфологического ответа со стороны регионарных лимфоузлов при их исходном поражении (axillary pCR/axillary clearance) составила 32,3% (85/263). У 3х (1,1%) пациенток операбельность не была достигнута, у 1 (0,4%) и 1 (0,4%) – отмечалось локальное и системное прогрессирование. Следующим этапом был проведен поиск предикторов достижения RCB 0-1 (Таблица 2).

Таблица 2 - Однофакторный анализ предикторов достижения RCB 0+1 в когорте дозо-уплотненной НАХТ

Предиктор	Частота RCB 0-1	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
Возраст					
≤ 50	27,9 (55/197)	2,09	1,07	4,07	0,031
>50	15,7 (13/83)				
Статус менопаузы					
Пременопауза	25,5 (50/196)	1,24	0,67	2,28	0,497
Постменопауза	21,7 (18/83)				

Гистология					
НСТ	24,5 (64/261)	1,21	0,39	3,84	0,734
Другие	21,1 (4/19)				
Степень злокач.					
G1-2	22,7 (51/225)	0,66	0,34	1,26	0,203
G3	30,9 (17/55)				
сТ					
T1-3	30,8 (33/107)	1,80	1,03	3,13	0,039
T4	19,9 (34/171)				
сN					
N0-1	23,4 (30/128)	0,92	0,53	1,59	0,761
N2-3	25,0 (38/152)				
Распространенность					
Операбельный	40,5 (15/37)	2,44	1,19	5,04	0,015
Местно-распространенный	21,8 (53/243)				
Подтип					
ЛА	30,8 (4/13)				
ЛВ	24,0 (64/267)	0,7	0,21	2,38	0,57
Наличие мутации					
Нет	22,6 (43/190)				
Да	45,3 (19/42)	2,82	1,41	5,67	0,003
Ki67					
<40%	20,4 (20/98)				
≥40%	26,4 (48/182)	1,39	0,77	2,52	0,268
Вероятность					
< 50%	17,5 (31/177)				
≥ 50%	35,9 (37/103)	2,64	1,51	4,62	0,001

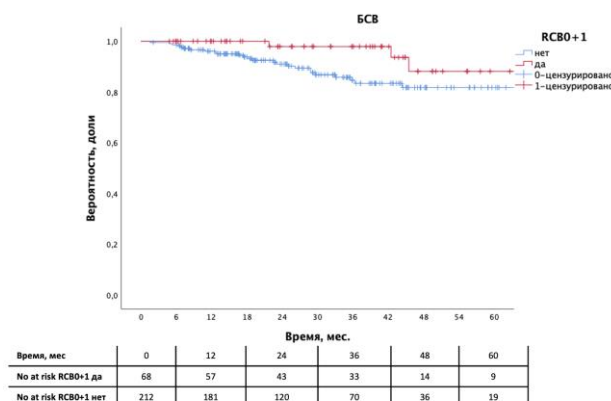
RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), НСТ – неспецифического типа, сТ – клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических узлов, ЛА – люминальный А, ЛВ – люминальный В, ki67 – индекс пролиферативной активности

При последующем многофакторном логистическом анализе значимыми предикторами достижения RCB 0-1 остались наличие мутации (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,11–4,85, $p = 0,025$) и Вероятность $\geq 50\%$ (ОШ 2,80, 95% ДИ 1,48–5,30, $p = 0,0015$), в то время как влияние возраста, операбельности опухоли, стадии T1-3 не достигло статистической значимости ($p > 0,05$).

На момент сбора данных по отдаленным результатам (ноябрь 2024-январь 2025) медиана наблюдения за пациентами от начала НАХТ составила 31,5 мес. (в среднем $33,2 \pm 19,2$ мес, мин – 2,1, макс – 102,8 мес.). Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) не достигнута. Во всей когорте трехлетняя БСВ составила 87,9%, пятилетняя – 83,4%, ВБОМ - 91,3% и 85,4%, ОВ - 96,4% и 90,2% соответственно. Достижение RCB 0-1 сопровождалось тенденцией к улучшению БСВ по данным анализа Каплана–Майера (log rank $p = 0,062$), снижением риска

прогрессирования на 66% по модели Кокса (ОР 0,34; 95% ДИ 0,10–1,12; $p=0,075$) и достоверным преимуществом по 3-летней БСВ: у пациентов с RCB0+1 она составила 97,9% (95% ДИ 93,8–100,0%), против 84,6% (95% ДИ 78,5–90,7%) при большей остаточной опухоли ($p=0,0004$) (Рисунок 2).

По результатам однофакторного анализа значимыми предикторами лучшей БСВ явились: более молодой возраст (≤ 50 лет): ОР 0,44, 95%ДИ 0,21-0,93, $p=0,031$; более низкая степень злокачественности опухоли (G1-2): ОР 0,30, 95%ДИ 0,14-0,64, $p=0,002$. Наличие мутации, высокая Вероятность, ассоциированные с более высокой частотой достижения RCB0+1, в данном анализе не явились значимыми предикторами БСВ. Вероятно, это связано с тем, что сам факт достижения RCB0+1 пока статистически незначим для БСВ ввиду недостаточного периода наблюдения за пациентками, хотя анализ точечных вероятностей выживаемости демонстрирует значимые различия в трехлетней БСВ.



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

Рисунок 2 - Бессобытийная выживаемость в когорте дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии в зависимости от достижения RCB0+1

После псевдорандомизации были сформированы сопоставимые группы дозо-уплотненной (ДД) и стандартной (НЕДД) НАХТ по 243 пациента в каждой (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристики групп лечения после псевдорандомизации

Характеристика	ДД, N (%)	НЕДД, N (%)	p
Пол			
Женский	243 (100)	243 (100)	1,00
Возраст			
Средний	45,6	47,4	0,06
≤ 50	176 (72,4)	160 (65,8)	
>50	67 (27,6)	83 (34,2)	0,14

Статус менопаузы			
Постменопауза	67 (27,6)	67 (27,6)	
Пременопауза	176 (72,4)	176 (72,4)	1,00
Распространенность			
Операбельный	32 (13,7)	32 (13,7)	
Местно-распространенный	211 (86,8)	211 (86,8)	1,00
сТ			
T1-2	92 (37,9)	92 (37,9)	
T3-4	151 (62,1)	151 (62,1)	1,00
сN			
0-1	113 (46,5)	105 (43,2)	
2-3	130 (53,5)	138 (56,8)	0,52
Гистологический подтип			
НСТ	227 (93,4)	223 (91,8)	
Другой	16 (6,6)	20 (8,2)	0,60
Grade			
1-2	192 (79,0)	194 (79,8)	
3	51 (21,0)	49 (20,2)	0,91
Подтип			
Люминальный А	13 (5,4)	13 (5,4)	
Люминальный В	230 (94,6)	230 (94,6)	1,00
Мутация			
Да	37 (15,2)	31 (12,8)	
Нет	166 (68,3)	170 (70,0)	
Неизвестно	40 (16,5)	42 (17,2)	0,54
Ki67			
<40%	85 (35,0)	101 (41,6)	
≥40%	158 (65,0)	142 (58,4)	0,16
Вероятность			
< 50%	158 (65,0)	158 (65,0)	
≥ 50%	85 (35,0)	85 (35,0)	1,00
Всего	243	243	

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

Статистически значимых различий в частоте RCB0, а также RCB0+1 выявлено не было: частота RCB0+1 составила 23,5% (N=57) в когорте ДД против 26,3% (N=64) в когорте стандартной ХТ (p=0,53) (Таблица 4). При этом в группе ДД отмечено значимое увеличение частоты RCB2 по сравнению со стандартной: 47,3% (N=115) и 35,8% (N=87) соответственно

($p=0,01$), ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12-2,32, ($p = 0,01$). Частота axillary clearance была сопоставима в обеих группах лечения: 33,3% (76/228) в группе ДД и 37,0% (80/216) в группе НЕ ДД, $p=0,24$.

Таблица 4 - Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения

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

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

В дополнительном (незапланированном) анализе категории ответа были объединены ($RCB \leq 2$ (0+1+2) vs $RCB > 2$ (3 + недостижение операбельности/ локальное прогрессирование/ системное прогрессирование на фоне НАХТ). Доля пациентов с меньшим объемом остаточной опухоли ($RCB \leq 2$) была выше в группе ДД по сравнению с НЕДД (70,8% vs 62,1%), тогда как неблагоприятный ответ ($RCB > 2$) чаще наблюдался при НЕДД (37,9% vs 29,2%; $p=0,044$).

Таким образом, при отсутствии различий в частоте RCB0-1, ДД режимы ассоциированы с меньшей остаточной опухолевой нагрузкой (за счет увеличения частоты RCB2).

Для оценки влияния различных клиничко-патологических факторов на частоту достижения RCB0+1 в группах с дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен подгрупповой анализ (Таблица 5).

Таблица 5 - Подгрупповой анализ достижения RCB 0+1 в двух группах лечения

Предиктор	Частота RCB 0-1 в группе ДД, N (%)	Частота RCB 0-1 в группе НЕДД, N (%)	p χ^2	ОШ	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p
Возраст							
≤ 50	46/176 (26,1)	46/160 (28,8)	0,69	0,88	0,54	1,42	0,63
>50	11/67 (16,4)	18/83 (21,7)	0,55	0,71	0,31	1,63	0,53
Статус менопаузы							
Пременопауза	42/176 (23,9)	47/176 (26,7)	0,65	0,86	0,53	1,39	0,62
Постменопауза	15/67 (22,4)	17/67 (25,4)	0,84	0,85	0,38	1,88	0,84
Гистология							
НСТ	55/227 (24,2)	60/223 (26,9)	0,59	0,87	0,57	1,33	0,52
Другие	2/16 (12,5)	4/20 (20,0)	0,67	0,57	0,09	3,61	0,67

Степень злокачественности							
G1-2	43/192 (22,4)	46/194 (23,7)	0,85	0,93	0,58	1,49	0,81
G3	14/51 (27,5)	18/49 (36,7)	0,44	0,65	0,28	1,52	0,39
сТ							
T1-3	30/92 (32,6)	25/92 (27,2)	0,52	1,3	0,69	2,44	0,52
T4	27/151 (17,9)	39/151 (25,8)	0,12	0,63	0,36	1,09	0,13
сN							
N0-1	23/113 (20,4)	30/105 (28,6)	0,21	0,64	0,34	1,19	0,21
N2-3	34/130 (26,2)	34/138 (24,6)	0,89	1,08	0,62	1,88	0,78
Распространенность							
Операбельный	12/32 (37,5)	9/32 (28,1)	0,59	1,53	0,54	4,39	0,6
Местно-распростр.	45/211 (21,3)	55/211 (26,1)	0,32	0,77	0,49	1,21	0,3
Подтип							
ЛА	4/13 (30,8)	0/13 (0)	0,10	-	-	-	0,61
ЛВ	53/230 (23,0)	64/230 (27,8)	0,83	0,78	0,51	1,18	0,28
Ki67							
<40%	17/85 (20,0)	29/101 (28,7)	0,22	0,62	0,31	1,23	0,18
≥40%	40/158 (25,3)	35/142 (24,7)	1,00	1,04	0,61	1,75	1,00
Наличие мутации							
Да	17/37 (45,9)	18/31 (58,1)	0,45	0,61	0,23	1,61	0,34
Нет	35/166 (21,1)	41/170 (24,1)	0,59	0,84	0,5	1,4	0,52
Вероятность							
< 50%	28/158 (17,7)	48/158 (30,4)	0,01	0,49	0,29	0,84	0,01
≥ 50%	29/85 (34,1)	16/85 (18,8)	0,04	2,23	1,1	4,52	0,04

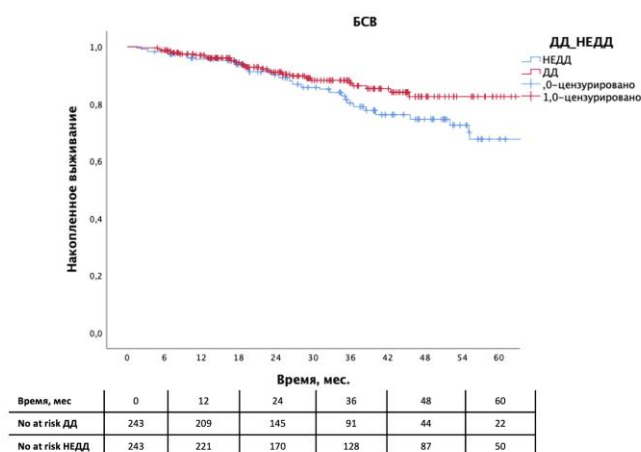
RCB - residual cancer burden (объем остаточной опухоли), ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия, ОШ – отношение шансов, ДИ- доверительный интервал, НСТ – неспецифического типа, сТ- клиническая стадия первичной опухоли, сN – клиническая стадия регионарных лимфатических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

Среди всех проанализированных факторов только в подгруппе пациентов с Вероятностью $\geq 50\%$ дозо-уплотненная НАХТ показала статистически значимое преимущество перед стандартным режимом (ОШ = 2,23, 95% ДИ 1,10–4,52, $p = 0,04$), что свидетельствует о вдвое больше вероятности достижения RCB0+1 при использовании ДД в этой подгруппе. Взаимодействие между ДД и Вероятностью было статистически значимым (ОШ взаимодействия 4,52; 95% ДИ 1,9–10,9; $p=0,0008$), что подтверждает предиктивное значение данного показателя. Данный вывод является гипотез-генерирующим.

В однофакторном анализе достижения $RCB \leq 2$ преимущество ДД отмечено в ряде подгрупп (НСТ, отсутствие мутаций, $Ki67 > 40\%$, Вероятность $\geq 50\%$). В анализе взаимодействий значимым модификатором эффекта ДД оказался статус регионарных лимфоузлов N2–3 (ОШ

1,81; $p=0,04$), а также Вероятность $\geq 50\%$ (ОШ 3,02; $p=0,01$), что указывает на наибольшую эффективность ДД у пациентов с N2–3 и высоким геномным риском.

На период сбора данных об отдаленных результатах (ноябрь 2024 – январь 2025) медиана наблюдения за пациентами в группе дозо-уплотненной ХТ составила 30,6 мес., (мин. – 4,8, макс. – 102,8 мес.), в группе стандартной – 41,6 мес. (мин – 6,9, макс. – 195,4 мес.). Медиана БСВ не достигнута ни в одной группе. При сравнении кривых выживаемости методом log rank отмечены статистически значимые различия между группами ($p = 0,040$) в пользу режима ДД (Рисунок 3). ДД НАХТ ассоциировалась с улучшением БСВ (log-rank $p = 0,040$) и снижением риска прогрессирования на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,39–0,98, $p=0,043$). Трехлетняя БСВ составила 87,3% в группе ДД и 80,3% в группе стандартного лечения.



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

Рисунок 3 - Бессобытийная выживаемость в двух группах лечения

Для оценки влияния клинико-патологических факторов на БСВ в группах дозо-уплотненной и стандартной НАХТ был проведен подгрупповой анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 6).

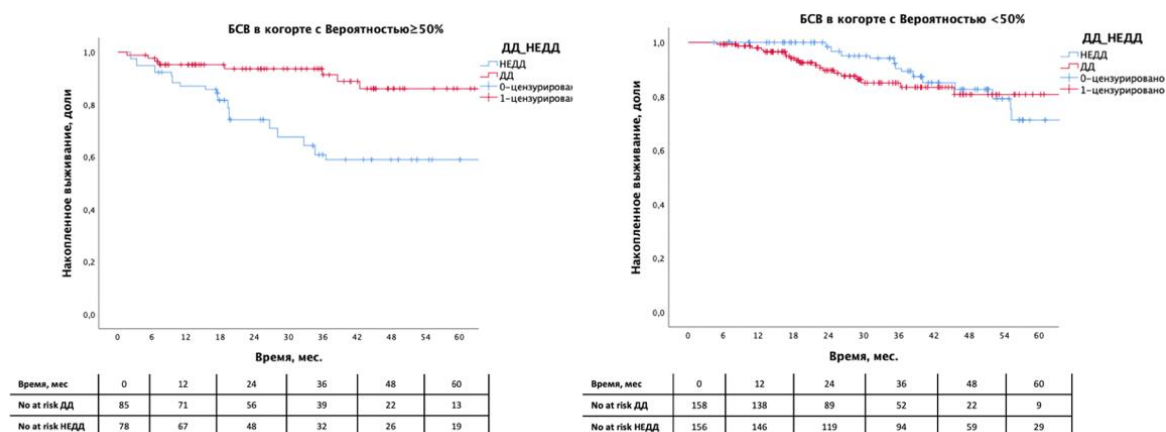
Таблица 6 - Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии против стандартной

Предиктор	ОР для БСВ ДД/НЕДД	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.	p
Возраст				
≤ 50	0,38	0,20	0,71	0,003
>50	1,00	0,52	1,94	1,00
Статус менопаузы				
пременопауза	0,49	0,27	0,90	0,021
постменопауза	0,71	0,36	1,42	0,330

Гистология				
НСТ	0,32	0,07	1,50	0,148
Другие	0,59	0,37	0,95	0,028
Степень злокач.				
G1-2	0,39	0,22	0,69	0,001
G3	1,22	0,54	2,79	0,634
сТ				
T1-3	0,33	0,15	0,73	0,006
T4	0,70	0,40	1,23	0,213
сN				
N0-1	0,43	0,20	0,94	0,035
N2-3	0,66	0,38	1,15	0,139
Распространенность				
Операбельный	0,23	0,05	1,09	0,064
Местно-распростр.	0,60	0,38	0,97	0,038
Подтип				
ЛА	1,61	0,38	6,81	0,45
ЛВ	0,50	0,32	0,80	0,004
Ki67				
<40%	0,65	0,29	1,46	0,30
≥40%	0,51	0,29	0,89	0,018
Наличие мутации				
Да	0,40	0,08	1,89	0,25
Нет	0,49	0,27	0,92	0,025
Вероятность				
< 50%	1,20	0,66	2,18	0,542
≥ 50%	0,22	0,10	0,47	<0,001

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

По результатам подгруппового анализа тенденция к улучшению БСВ при ДД НАХТ отмечалась в большинстве подгрупп, за исключением возраста >50 лет, G3 и люминального А подтипа. В многофакторной модели с учетом взаимодействий показано, что эффект ДД модифицируется возрастом <50 лет (ОР взаимодействия 0,37; $p=0,032$), G3 (ОР 0,27; $p=0,010$) и Вероятностью $\geq 50\%$ (ОР 0,22; $p=0,002$), что указывает на наибольшую эффективность ДД в этих подгруппах. При анализе Каплана–Майера преимущество ДД по БСВ подтверждено только у пациентов с высокой Вероятностью ($\geq 50\%$; log-rank $p<0,001$), тогда как при низкой Вероятности различия отсутствовали ($p=0,52$) (Рисунок 4).



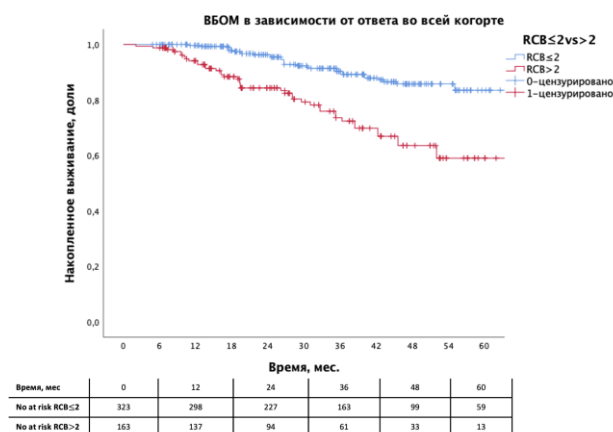
No at risk – пациенты в группе риска, БСВ – бессобытийная выживаемость, ДД – дозо-уплотненная химиотерапия, НЕДД – не дозо-уплотненная химиотерапия

Рисунок 4 - Бессобытийная выживаемость в когорте с высокой и низкой Вероятностью в зависимости от вида лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

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

Медиана ВБОМ в обеих группах на момент анализа данных не была достигнута, в группе ДД отмечалось достоверное увеличение ВБОМ (log-rank $p=0,033$) и снижение риска прогрессирования 2 раза (ОР 0,58, 95% ДИ 0,34-0,96, $p=0,036$). Трехлетняя ВБОМ составила 90,7% в группе ДД и 83,5% в группе контроля, пятилетняя – 85,4% и 71,8% соответственно. При анализе показателей ВБОМ во всей исследуемой когорте (ДД и НЕДД) в зависимости от $RCB \leq 2$ и $RCB > 2$ выявлено, что меньшая остаточная опухолевая нагрузка ассоциируется с улучшением ВБОМ (log rank $p < 0,001$) и 60% снижением риска отдаленного метастазирования (ОР = 0,4, 95% ДИ: 0,25–0,64) (Рисунок 5).

При имеющемся времени наблюдения медианы ОВ не достигнуты, отмечается тенденция к увеличению показателей ОВ в группе ДД (log-rank $p=0,058$) и снижение риска смерти (ОР = 0,5, 95% ДИ 0,24-1,04, $p=0,064$), однако различия не достигли статистической значимости. Трехлетняя ОВ в когорте ДД и НЕДД составила 96,4% и 91,9% соответственно, пятилетняя – 91,4% и 82,6%.



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

Рисунок 5 - Выживаемость без отдаленных метастазов во всей когорте в зависимости от ответа на неoadъювантную химиотерапию

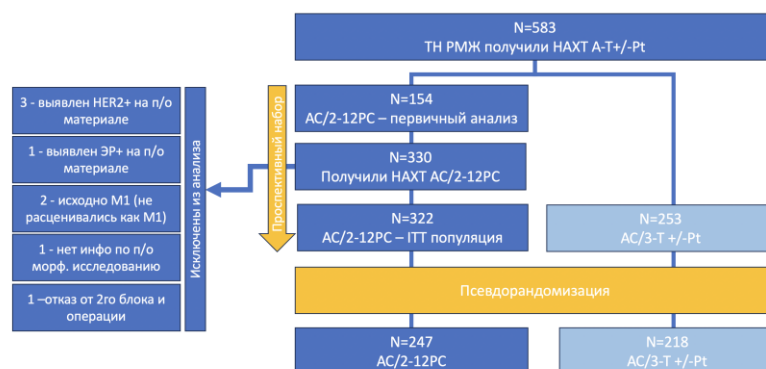
Таким образом, дозо-уплотненная НАХТ при ЭР+HER2- РМЖ ассоциируется с улучшением морфологического ответа ($RCB \leq 2$), что, в свою очередь, транслируется в улучшение отдаленных результатов (статистически значимое для БСВ и ВБОМ, тенденция – для ОВ). Единственным стойким маркером преимущества ДД над стандартными режимами (как в плане морфологического ответа, так и БСВ) явился показатель высокой Вероятности попадания в высокий геномный риск ($\geq 50\%$). У пациентов с низкой Вероятностью ($< 50\%$) преимущество режима ДД над стандартным не отмечалось.

Эффективность дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы

На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, вторым этапом проведено ретроспективное сравнение дозо-уплотнённых и стандартных режимов НАХТ с балансировкой групп по клинико-патологическим характеристикам.

В исследование включено 322 пациентки ТН РМЖ, получивших дозо-уплотненную платиносодержащую НАХТ. Их характеристика представлена в таблице 7.

Большинство пациенток протестированы на наличие мутаций. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 91 из 320 протестированных случаев (28,4%), в 2 случаях информация о статусе мутаций отсутствовала. Наиболее частой явилась мутация BRCA1 5382insC - 60,4% (N=55). ПЦР выполнено 158 (49,1%) пациентам, NGS – 162 (50,3%). С помощью ПЦР выявлено 66,7% всех мутаций (N=62), с помощью NGS – 33,3% (N=31).



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

Рисунок 6 - Схема исследования при тройном негативном раке молочной железы

Таблица 7 - Характеристики пациентов проспективной когорты дозо-уплотненной НАХТ ТН РМЖ

Характеристика	N = 322	%
Возраст		
Средний 46,7 (23-73)		
Медиана 45		
Распространенность		
Операбельный	167	51,9
Местно-распространенный	155	48,1
Стадии		
IA	1	0,3
II	150	46,6
III	171	53,1
cT		
T0-2	170	52,8
T3-4	152	47,2
cN		
0	125	38,8
1	94	29,2
2-3	103	32,0
Гистологический подтип		
НСТ	315	97,8
Редкие (метапластический, дольковый, аденокистозный, медуллярный)	7	2,2
Grade		
1-2	121	37,6
3	201	62,4

Статус мутаций		
BRCA1/2 wt	225	69,9
BRCA1 mut	86	26,7
BRCA2 mut	5	1,6
CHEK2	1	0,3
PALB2	2	0,6
Вариант с неизвестным значением	1	0,3
Неизвестно/не протестировано	2	0,6

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

Прогрессирование заболевания на фоне ХТ АС отмечено у 3 (0,9%) пациенток, на фоне второго блока НАХТ – у 5 (1,6%), в том числе 2 - системных. Хирургическое лечение выполнено 319 (99,1%) пациенткам, за исключением 1 пациентки с недостигнутой операбельностью и 2 с системным прогрессированием.

Терапия по схеме ddAC была преждевременно отменена у 6 пациенток (1,9%): у 3 - в связи с прогрессированием заболевания, у 2 – в связи с COVID-19 с осложненным течением, 1 пациентка отказалась от 4го курса в связи с тяжелой переносимостью. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 92,3%, медиана - 97,6%. Терапия паклитакселом и карбоплатином была досрочно прекращена у 74 (23,0%) пациенток: 5 – в связи с прогрессированием, 5 – по причине COVID-19, 64 (19,9%) – в связи с токсичностью. Основной причиной досрочного прекращения паклитаксела явилась полинейропатия 2-3 степени (15/322, 4,7%), карбоплатина – гематологическая токсичность: тромбоцитопения 2-3 степени (25/322, 7,8%), анемия (5/322, 1,6%), панцитопения (12/322, 3,7%). У 3 (0,9%) пациенток карбоплатин отменен в связи с аллергической реакцией. В 2 (0,6%) случаях причиной досрочного прекращения 2го блока явился геморрагический цистит, в 2 (0,6%) – астения 2 степени. Средняя дозоинтенсивность паклитаксела составила 90,5%, медиана - 92,8%; карбоплатина – 86,2% и 91,7% соответственно. Дозоинтенсивность паклитаксела на уровне 85% и более сохранялась у 75,2% (242/322), карбоплатина – у 65,5% (211/322). Дозоинтенсивность карбоплатина 70% и более отмечена у 87,3% (281/322) пациентов.

Полный патоморфологический ответ (pCR/RCB0) достигнут в 171 (53,1%) наблюдении, частота RCB 1 составила 14% (45/322), RCB 2 – 24,8% (80/322), RCB 3 – 7,1% (23/322). У 1 пациентки (0,3%) операбельность не была достигнута, у 2х (0,6%) отмечалось системное прогрессирование на фоне НАХТ. Axillary clearance (axillary pCR) выявлен у 124 из 197 (62,9%) пациентов с исходно пораженными лимфоузлами.

Для стратификации пациентов порог возраста 47 лет определён по ROC-анализу (критерий Юдена; чувствительность 61,8%, специфичность 46,7%, AUC=0,58). Частота pCR не демонстрировала чёткой зависимости от уровня Ki-67, в связи с чем стратификация по этому показателю не проводилась. Разделение по дозоинтенсивности выполнено с использованием общепринятого порога $\geq 85\%$. Для анализа связи между клинико-морфологическими характеристиками и достижением pCR был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 8).

Таблица 8 - Однофакторный анализ предикторов достижения полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной НАХТ

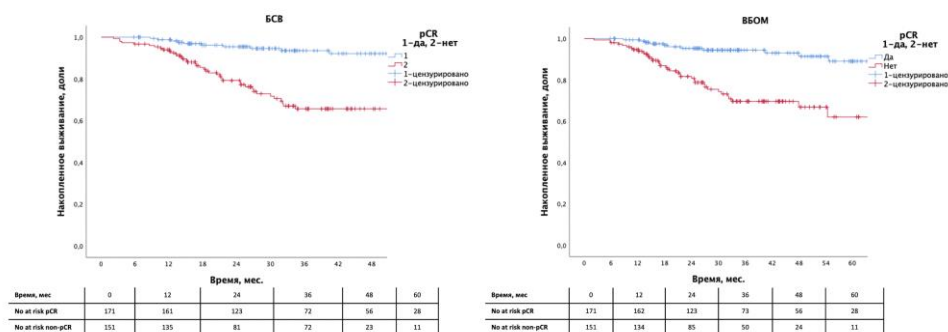
Предиктор	Частота pCR, % (N/N)	ОШ	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
Возраст <47 ≥47	56,9 (103/181) 48,2 (68/141)	1,38	0,91	2,10	0,12
Распространенность Операбельный Местно-распространенный	56,9 (95/167) 49,0 (76/155)	1,36	0,88	2,13	0,16
Стадия II III	57,0 (86/151) 49,7 (85/171)	1,33	0,86	2,08	0,19
cT T0-2 T3-4	58,8 (100/170) 46,7 (71/152)	1,64	1,05	2,56	0,03
cT T0-3 T4	57,8 (115/199) 45,5 (56/123)	1,64	1,04	2,56	0,03
cN N0-1 N2-3	57,5 (126/219) 43,7 (45/103)	1,75	1,09	2,78	0,02
cN N0 N+	64,0 (80/125) 46,2 (91/197)	2,08	1,30	3,33	0,002
Grade G1-2 G3	46,3 (56/121) 57,2 (115/201)	1,55	0,99	2,44	0,06
Наличие мутации Да Нет	64,2 (61/95) 48,9 (110/225)	1,88	1,14	3,07	0,013
Дозоинтенсивность паклитаксела <85% ≥85%	51,9 (41/79) 53,5 (130/243)	1,07	0,64	1,77	0,80

Дозоинтенсивность карбоплатина <85%	56,5 (61/108)				
≥85%	51,4 (110/214)	0,81	0,51	1,30	0,39
Дозоинтенсивность карбоплатина < 70%	57,5 (23/40)				
≥ 70%	52,5 (148/282)	0,82	0,42	1,59	0,55

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

В многофакторную модель были включены переменные, имеющие клиническое значение и/или значимость в однофакторном анализе. По результатам многофакторного анализа: отсутствие поражения лимфоузлов (N0) сохраняло независимую ассоциацию с повышенной вероятностью достижения pCR (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,11-2,86; $p=0,02$); наличие мутации также оставалось значимым независимым фактором (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,01-2,77; $p=0,047$). Категория Т не достигла уровня статистической значимости в многофакторной модели (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,45–1,13; $p=0,147$).

На период сбора данных об отдаленных результатах (март-апрель 2025) медиана наблюдения за пациентами составила 32,6 мес., (мин. - 5,8, макс. – 103,2 мес.), медиана БСВ не достигнута. Трехлетняя БСВ составила 80,7%, 5-летняя – 77,0%. Достижение pCR было достоверно ассоциировано как со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,19, 95%ДИ 0,097-0,37, $p<0,001$), так и со снижением риска развития отдалённых метастазов (ОР 0,20, 95% ДИ 0,104-0,401, $p<0,001$). Это соответствует снижению вероятности как любого, так и системного прогрессирования на 80% у пациентов, достигших pCR (Рисунок 7).



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

Рисунок 7 - Бессобытийная выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов пациентов тройным негативным раком молочной железы с и без pCR

Трехлетие показатели БСВ у пациенток с и без pCR составили 93,5% и 65,6%, трехлетние показатели ВБОМ, соответственно – 94,4% и 69,6%.

Для оценки влияния клинико-патологических факторов на БСВ был проведен однофакторный регрессионный анализ по модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 9).

Таблица 9 - Однофакторный анализ бессобытийной выживаемости пациентов ТН РМЖ

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

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

Следующим этапом был проведён многофакторный анализ. Для исключения мультиколлинеарности из модели были исключены перекрывающиеся переменные: в частности, стадия заболевания, являющаяся производной от Т- и N-категорий. В итоговую модель были включены следующие переменные: размер первичной опухоли (Т1–2 vs Т3–4), поражение регионарных лимфатических узлов (N0 vs N+), статус мутации BRCA1/2. По результатам анализа, меньшая распространенность первичной опухоли - Т0–2 против Т3–4 (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15–0,56; $p < 0,001$) и отсутствие поражения лимфатических узлов (N0 против N+) (ОР 0,35; 95% ДИ 0,16–0,75; $p=0,007$) ассоциировались с достоверно более благоприятной БСВ. Наличие мутации BRCA1/2 не показало статистически значимого влияния на БСВ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,25–1,31; $p=0,19$) и, что немаловажно, – не ухудшило выживаемость.

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

После псевдорандомизации финальная выборка включала 247 пациентов в группе ДД и 218 - в группе НЕДД. Сбалансированные характеристики представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристики групп лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии) после псевдорандомизации

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

Наличие мутации			
Да	78 (31,6)	86 (39,4)	0,09
Нет	167 (67,6)	128 (58,7)	
Неизвестно	2 (0,8)	4 (1,8)	

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

В контрольной группе в качестве таксанового этапа 49 (22,5%) пациентов получили доцетаксел 1 раз в 3 недели, 73 (33,5%) - паклитаксел еженедельно, 83 (38,1%) - паклитаксел+карбоплатин еженедельно, 10 (4,6%) – паклитаксел 1 раз в 3 недели, 3 (1,4%) – доцетаксел+карбоплатин 1 раз в 3 недели. Таким образом, в контрольной группе 86 (39,4%) человек получили препараты платины.

Прогрессирование на фоне 1го блока ХТ отмечалось у 1 (0,4%) пациентки в группе ДД и у 10 (4,6%) в группе НЕДД. Хирургическое лечение получили 246/247 (99,6%) пациенток в группе ДД и 209/218 (95,9%) в контрольной группе.

Частота pCR была достоверно выше в группе ДД: 52,6% (130/247) против 39,4% (86/218) в НЕДД ($p = 0,0057$). Дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась со значимо более высоким шансом достижения pCR (ОШ 1,73, 95%ДИ 1,19-2,50, $p=0,004$). Распределение ответа на НАХТ по критерию RCB представлено в таблице 11. Недостижение операбельности, локальное прогрессирование отмечалось только в группе НЕДД, системное на фоне НАХТ – в обеих группах. Частота axillary clearance у пациентов с исходно пораженными лимфоузлами также была значимо выше в группе ДД: 98/153 (64,1%) против 63/129 (48,8%) в группе НЕДД, $p=0,042$.

Таблица 11 - Ответ на НАХТ в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии)

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

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

Для оценки гетерогенности эффекта лечения в различных клинических подгруппах был проведён подгрупповой анализ (Таблица 12).

Таблица 12 - Подгрупповой анализ эффективности дозо-уплотненной НАХТ против стандартной в отношении полного патоморфологического ответа

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

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

Дозо-уплотненная НАХТ ассоциировалась со значимо большим шансом на достижение pCR по сравнению со стандартной в следующих подгруппах: возраст <47 (p=0,013), любая распространенность опухоли (p=0,03 и для операбельного, и для местнораспространенного), III

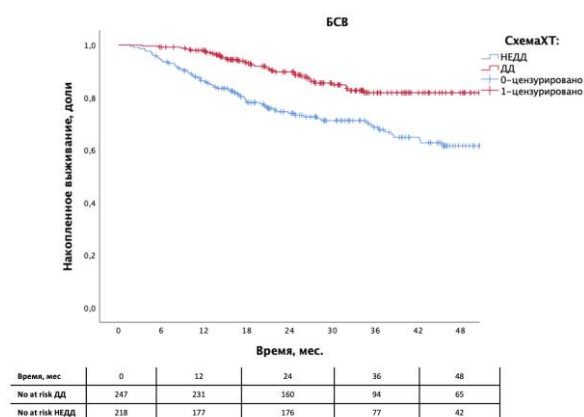
стадия ($p=0,002$), стадия T3-4 ($p=0,003$), любое поражение регионарных лимфоузлов - N+ (в том числе N1) ($p=0,01$), G3 ($p=0,002$), отсутствие мутации ($p=0,003$). У пациенток старше 47 лет, при II стадии, T0-2, N0, G1-2, наличии мутации, а также у пациентов, получавших режимы с препаратами платины, достоверных различий не выявлено. Анализ взаимодействия для категорий возраст, T, N, G, наличие мутации показал, что ни один из предикторов не оказывает модифицирующего влияния на эффективность ДД НАХТ. Следовательно, отсутствие статистической значимости в отдельных подгруппах не следует интерпретировать как отсутствие эффекта ДД именно в этих категориях пациенток и можно сделать заключение о том, что дозо-уплотненная НАХТ эффективна независимо от возраста, стадии заболевания, категории T (в том числе и при T0-2), категории N (в том числе при N0), мутационного статуса, степени злокачественности G.

Таким образом, у пациентов, получавших стандартную НАХТ без препаратов платины, шанс достижения полного ответа на лечение был более чем в 2,5 раза ниже по сравнению с дозо-уплотненной платиносодержащей ХТ ($p<0,0001$). Для того, чтобы оценить преимущество дозо-уплотненной НАХТ над стандартной, но с включением препаратов платины, данному исследованию не хватает мощности. Однако, учитывая большую частоту локального прогрессирования на фоне ХТ АС 1 раз в 3 недели (4,6% против 0,4%), даже при планировании включения препаратов платины в схему лечения целесообразно рассмотреть назначение АС в режиме 1 раз в 2 недели.

На период сбора данных об отдаленных результатах (март-апрель 2025) медиана наблюдения за пациентами в группе дозо-уплотненной ХТ составила 33,3 мес., (мин. - 5,8, макс. - 103,2 мес.), в группе стандартной - 33,7 мес. (мин - 5,2, макс. - 90,4 мес.). В обеих группах лечения большинство пациентов с резидуальной опухолью в пост-неоадьювантной терапии получали капецитабин (81,9% (95/116) в группе ДД, 80,4% (99/123) в группе НЕДД); кроме того, по 4 человека с BRCA-мутацией из каждой группы получали олапариб.

Медиана БСВ не достигнута ни в одной группе. При сравнении кривых выживаемости методом log-rank отмечены статистически значимые различия между группами ($p<0,0001$) в пользу режима ДД (Рисунок 8). В группе ДД по сравнению с НЕДД отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 60% (ОР 0,40, 95% ДИ: 0,27–0,60, $p<0,0001$). Трехлетняя БСВ составила 81,8% в группе ДД и 69,5% в группе стандартного лечения.

Для оценки влияния клинико-патологических факторов на БСВ в группах с дозо-уплотненной и стандартной НАХТ проведен подгрупповой анализ (Таблица 13).



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

Рисунок 8 – Бессобытийная выживаемость в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной неoadъювантной химиотерапии)

Таблица 13 - Подгрупповой анализ бессобытийной выживаемости в группе дозо-уплотненной против стандартной неoadъювантной химиотерапии

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

Платина в НЕДД				
Да	0,77	0,43	1,38	0,38

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

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

Дозо-уплотненная НАХТ по сравнению со стандартной ассоциировалась с улучшением ВБОМ – log rank $p=0,001$ и со снижением риска системного прогрессирования на 52%, то есть в 2 раза (ОР 0,48, 95%ДИ 0,31-0,74, $p=0,001$). Трехлетняя ВБОМ составила 84,7% в группе ДД и 72,1% в группе стандартного лечения. ОВ была выше в группе ДД, однако при имеющейся медиане наблюдения за пациентами (около трех лет) различия не достигли статистической значимости (log-rank $p=0,18$; ОР 0,67, 95% ДИ 0,37-1,20). Трехлетняя ОВ составила 90,7% vs 89,3%, 5-летняя – 86,6% vs 77,3% (ДД vs стандарт). Следует отметить, что не отмечено увеличения риска смерти в группе ДД в первые 3 года, то есть в ближайшие сроки после ХТ, что может свидетельствовать об отсутствии жизнеугрожающей токсичности данного вида терапии.

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

Эффективность дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии при ERlow раке молочной железы

Хотя изучение эффективности дозо-уплотненной НАХТ при ERlow подтипе (с низкой экспрессией ЭР – 1-10%) изначально не входило в планы исследования, соответствующий анализ был проведен дополнительно в рамках работы с объединённой базой данных. В данной когорте проведена оценка лишь частоты полных патоморфологических регрессий. В анализ включено 52 пациентки, получивших дозо-уплотненную НАХТ – 4 ddAC-12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатина AUC2 в период с 2019 по 2024 г. Уровень РЭ составил от 2% до 10%, медиана – 4%, уровень ki67 – от 20 до 95% (медиана – 70%). Характеристика пациентов представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика пациентов ER-low подтипа

Характеристика	N = 52	%
Возраст		
Средний 47,1 (29-70) Медиана 47		
Распространенность		
Операбельный	26	50,0
Местно-распространенный	26	50,0
Стадии		
II	25	48,1
III	27	51,9
cN		
N0	23	44,2
N+	29	55,8
1	12	23,1
2	11	21,2
3	6	11,5
Гистологический подтип		
HCT	52	100
Grade		
1-2	15	28,8
3	37	71,2
BRCA1/2-статус		
BRCA1/2 wt	35	67,3
BRCA1 mut	17	32,7

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

Полный объем НАХТ завершили все пациентки. Хирургическое лечение выполнено 51 (98,1%) пациентке, 1 (1,9%) - не достигла операбельности. РМЭ выполнена в 36 (69,2%) случаях, резекция – в 16 (30,8%).

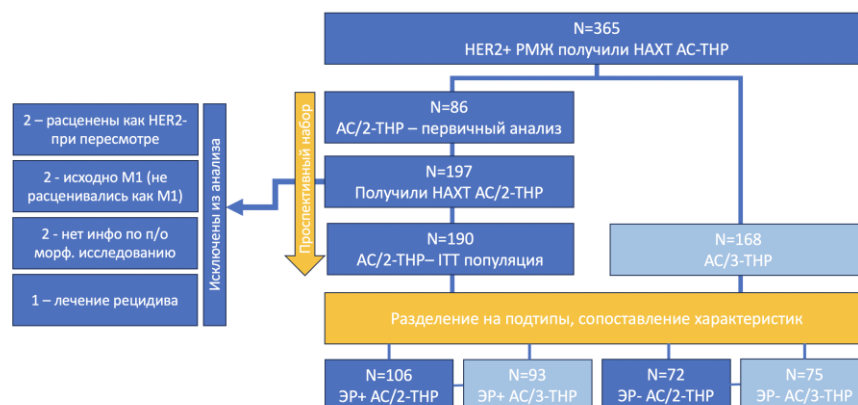
Полный патоморфологический ответ (RCB 0) достигнут в 28 (53,9%) случаях. При операбельном процессе частота pCR составила (16/26) 61,5%, при местно-распространенном неоперабельном – 46,2% (12/26).

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

Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии при HER2- позитивном раке молочной железы

На первом этапе были проанализированы результаты лечения в проспективно набранной когорте пациентов, далее проведено ретроспективное сравнение дозо-уплотненных режимов со стандартными антрациклин-таксан (+двойная анти-HER2-блокада)-содержащими режимами.

Схема исследования представлена на рисунке 9.



HER2+ - HER2-позитивный, HAHT – неоадьювантная химиотерапия, AC-THP – AC, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, AC/2-THP – AC 1 раз в 2 недели, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, AC/3-T – AC 1 раз в 3 недели, далее таксан + трастузумаб + пертузумаб, ITT – intention-to-treat – подлежащая лечению (популяция), ЭР+ - люминальный (HER2-позитивный), ЭР- - нелюминальный (HER2-позитивный)

Рисунок 9 - Схема исследования при HER2-позитивном раке молочной железы

В проспективную когорту включено 190 пациенток, их характеристика представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Характеристики пациентов проспективной когорты дозо-уплотненной HAHT HER2+ PMЖ

Характеристика	N = 190	%
Возраст		
Средний 47,93 (26-70)		
Медиана 48		
Распространенность		
Операбельный	50	26,3
Местно-распространенный	140	73,7
Стадии		
IA	1	0,5
II	40	21,1
III	149	78,4

сТ		
T1-2	59	31,1
T3-4	131	68,9
сN		
0-1	96	50,5
2-3	94	49,5
Гистологический подтип		
НСТ	184	96,8
Редкие (дольковый, муцинозный, др.)	6	3,2
Grade		
1-2	132	69,5
3	58	30,5
Подтип		
ЭР+HER2+	106	55,8
ЭР-HER2+	84	44,2
Экспрессия HER2		
3+	139	73,2
2+	51	26,8
Статус герминальных мутаций (определен у 152 пациентов)		
wt	141	92,8
BRCA1 mut	1	0,7
BRCA2 mut	2	1,3
CHEK2	4	2,6
PALB2	2	1,3
ATM	2	1,3
Неизвестно/не протестировано	38	20,0

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

Терапия по схеме ddAC была завершена у всех пациенток. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 93,9%, медиана - 97,7%. В качестве 2го блока в комбинации с трастузумабом и пертузумабом у 187 (98,4%) пациентов применялся доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, у 3 (1,6%) – паклитаксел 80мг/м² еженедельно. Терапия таксаном была досрочно прекращена у 4 (2,1%) пациенток: 1 – по причине COVID-19, 3 – в связи с токсичностью: фебрильная нейтропения (2), астения (1) Дозоинтенсивность таксанов составила 94,5%, медиана – 96,0%. Среднее число курсов двойной анти-HER2-блокады составило 3,97 (минимум 3, максимум 4), медиана – 4.

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

пациенткам, за исключением 1 пациентки с системным прогрессированием. Полный патоморфологический ответ (pCR/RCB0) достигнут в 103 (54,2%) наблюдениях (Таблица 16). Axillary clearance (axillary pCR) выявлен у 130 из 163 (79,8%) пациентов с исходно пораженными лимфоузлами. Таким образом, цель исследования – увеличить частоту pCR во всей когорте до 60% благодаря интенсификации первого этапа достигнута не была.

Таблица 16 - Ответ на дозо-уплотненную неоадьювантную химиотерапию при HER2-позитивном раке молочной железы

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

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

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ с включением следующих предикторов (операбельный против местно-распространенный, стадии заболевания, критериев Т и N, G, экспрессии ЭР и HER2) (Таблица 17).

Таблица 17 - Однофакторный анализ предикторов полного патоморфологического ответа в когорте дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы

Характеристика	ОШ для pCR	95%ДИ нижний	95%ДИ верхний	p
Распространенность				
Операбельный	1			
Местно-распространенный	2,22	1,15	4,35	0,018
Стадия				
II	1			
III	2,38	1,16	4,76	0,018
cT				
T1-2	0,99	0,53	1,83	0,96
T3-4	1			
cN				
N0-1	1			
N2-3	2,7	1,49	4,76	0,001
cN				
N0	1			
N+	2,27	0,99	5,26	0,053

Grade				
G1-2	0,87	0,47	1,62	0,66
G3	1			
Экспрессия ЭР				
ЭР+	1			
ЭР-	2,61	1,43	4,74	0,002
Экспрессия HER2				
2+	1			
3+	2,78	1,42	5,56	0,003

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

В многофакторной модели независимыми предикторами pCR были статус N2-3, подтип и уровень HER2. Более высокая вероятность pCR отмечена при N2-3 (ОШ 2,39; p=0,022), отсутствии экспрессии ЭР (ОШ 2,41; p=0,006) и HER2 3+ (vs 2+: ОШ 2,86; p=0,004). Экспрессия HER2 2+ по сравнению с 3+ достоверно снижала вероятность достижения pCR (ОШ = 0,35; 95% ДИ 0,17-0,71; p= 0,004).

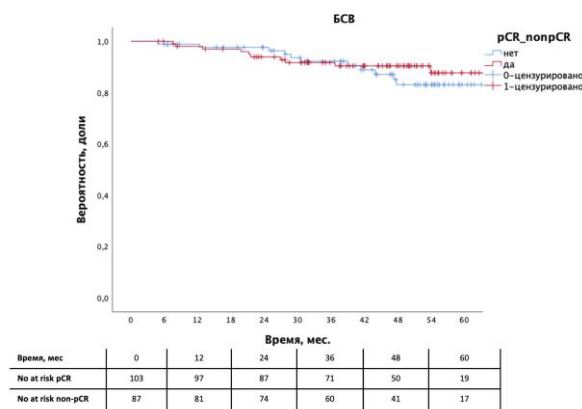
При анализе частоты достижения pCR в подгруппе ЭР-HER2+ в зависимости от распространенности болезни (операбельный против местно-распространенный, стадии заболевания, критериев T и N, G, экспрессии ЭР и HER2) значимых различий не получено, в том числе при различной экспрессии HER2 (70,3% при 3+ vs 55,0% при 2+, p=0,27). Вследствие этого однофакторный анализ предикторов не проводился.

В подгруппе ЭР+HER2+ pCR чаще достигался при N2-3 (58,7% vs 33,3%; p=0,01), HER2 3+ (53,3% vs 22,2%; p=0,005) и более низкой экспрессии ЭР (<50%: 66,7% vs 36,1%; p=0,04). В однофакторном анализе предикторами pCR были N2-3 (ОШ 2,8; p=0,01) и РЭ<50% (ОШ 3,5; p=0,03), тогда как HER2 2+ снижал вероятность ответа (ОШ 0,26; p=0,005). В многофакторной модели независимыми предикторами остались N2-3 (ОШ 3,7; p=0,005) и уровень HER2 (2+ vs 3+: ОШ 0,23; p=0,009), тогда как значимость РЭ была утрачена. Факт ассоциации N2-3 с pCR следует интерпретировать с осторожностью и валидировать в других выборках. Что же касается экспрессии HER2 2+, то при люминальном HER2+ РМЖ данный фактор ассоциируется с низкими показателями pCR (22,6%), хотя популяция этих пациентов в данном исследовании небольшая (N=31).

Медиана наблюдения составила 49,3 мес. Основным событием было отдаленное метастазирование, частота которого не различалась у пациентов с и без pCR. Метастазы в головной мозг выявлены у 5,8% пациентов и преобладали среди пациентов с pCR (8/9 случаев прогрессирования). У 10/11 (90,9%) пациенток с поражением головного мозга исходно была

диагностирована III стадия заболевания, в 6 (54,5%) случаях опухоль имела нелюминальный фенотип, и в 10 (90,9%) – экспрессию HER2 3+.

Различий в БСВ между группами с и без pCR не получено (log-rank $p=0,69$): 3-летняя БСВ - 91,7% vs 92,2%, 5-летняя - 87,7% vs 83,1% (Рисунок 10).



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

Рисунок 10 - Бессобытийная выживаемость пациентов HER2-позитивным раком молочной железы с и без pCR

Ввиду малого числа событий проведение регрессионного анализа признано нецелесообразным. У пациентов с люминальным и нелюминальным подтипом значимых различий в БСВ в зависимости от pCR также не получено (log rank $p = 0,62$ для ЭР+, log rank $p = 0,65$ для ЭР-). Аналогично, различий не выявлено для ВБОМ ($p=0,90$). Отсутствие различий, вероятно, обусловлено малым числом событий, высокой частотой церебральных метастазов при pCR и применением постнеоадьювантной терапии (Т-DM1). 5-летняя ОВ составила 95,2%.

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

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

В когорте ЭР+HER2+ РМЖ группы ДД ($n=106$) и НЕДД ($n=93$) были сопоставимы по клинико-патологическим характеристикам, что позволило проводить анализ без дополнительной балансировки. Частота pCR не различалась: 44,3% при ДД против 48,4% при

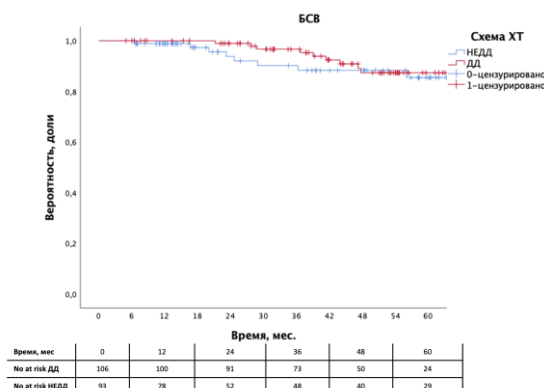
НЕДД ($p=0,57$); различий по распределению RCB также не выявлено. Подгруппового преимущества ДД не получено (Таблица 18).

Таблица 18 - Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при ЭР+ HER2+ раке молочной железы

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕ ДД, N (%)	p
RCB 0	47 (44,3)	45 (48,4)	0,57
RCB 1	19 (17,9)	16 (17,2)	
RCB 2	34 (32,1)	26 (28,0)	
RCB 3	6 (5,7)	5 (5,4)	
Операбельность не достигнута	0	0	
Локальное прогрессирование	0	1 (1,1)	
Системное прогрессирование	0	0	

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

При медиане наблюдения 49 мес. различий в БСВ ($p=0,56$), ВБОМ ($p=0,26$) и ОВ ($p=0,21$) между группами не выявлено (рисунок 11).



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

Рисунок 11 - Бессобытийная выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при люминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Таким образом, дозо-уплотнённая НАХТ при ЭР+HER2+ РМЖ не продемонстрировала преимуществ по непосредственным и отдалённым результатам.

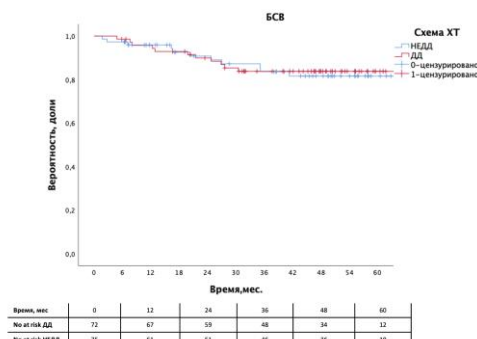
В когорте ЭР-HER2+ РМЖ после сопоставления сформированы сбалансированные группы: ДД - 72 пациентки, НЕДД - 75 пациенток. Частота pCR статистически не различалась: 65,3% при ДД против 60,0% при НЕДД ($p=0,61$); различий по распределению RCB также не выявлено (Таблица 19).

Таблица 19 - Ответ на неоадьювантную химиотерапию в группах лечения (дозо-уплотненной и стандартной химиотерапии) при ЭР- HER2- раке молочной железы

Ответ на НАХТ	ДД, N (%)	НЕДД, N (%)	p
RCB 0	47 (65,3)	45 (60,0)	0,61
RCB 1	4 (5,6)	9 (12,0)	
RCB 2	17 (23,6)	14 (18,7)	
RCB 3	3 (4,2)	6 (8,0)	
Операбельность не достигнута	0	0	
Локальное прогрессирование	0	1 (1,3)	
Системное прогрессирование	1 (1,4)	0	

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

Единственной подгруппой с преимуществом ДД стали пациентки с N2-3: частота pCR составила 73,8% против 48,6% при НЕДД ($p=0,033$; ОШ 2,98; 95% ДИ 1,15–7,76; $p=0,025$). В модели с взаимодействием эффект ДД значимо модифицировался статусом N2–3 (ОШ взаимодействия 6,10; 95% ДИ 1,54-23,8; $p=0,010$), однако результат следует трактовать как гипотезообразующий из-за малого числа наблюдений, что обусловило широкие доверительные интервалы. При медиане наблюдения около 49 мес. различий между ДД и НЕДД по БСВ (log-rank $p=0,97$), ВБОМ ($p=0,76$) и ОВ ($p=0,52$) не получено (рисунок 12).



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

Рисунок 12 - Бессобытийная выживаемость пациентов в группах дозо-уплотненной и стандартной неоадьювантной химиотерапии при нелюминальном HER2-позитивном раке молочной железы

Таким образом, при ЭР-HER2+ РМЖ дозо-уплотнённая НАХТ не показала преимуществ во всей когорте, за исключением возможного увеличения частоты pCR у пациенток с N2-3, однако полученные данные следует трактовать с осторожностью ввиду небольшого числа наблюдений в подгруппах.

Нежелательные явления дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии

Нежелательные явления на фоне терапии ddAC оценены у 791 пациентки. Наиболее часто отмечались тошнота (42,1%), астения (41,5%) и нейтропения (35,5%), при этом нейтропения 3-4 степени зарегистрирована у 24,3% пациенток, а фебрильная нейтропения - лишь у 2,3%. Анемия и тромбоцитопения наблюдались у 7,5% и 2,1% пациенток соответственно; тяжелые формы встречались редко. Среди негематологической токсичности преобладали стоматит (8,1%), рвота (7,6%) и гепатотоксичность (4,7%). Кардиотоксичность (снижение фракции выброса по данным ЭхоКГ) и летальный сердечно-сосудистый исход вследствие инфаркта миокарда в межкурсовом интервале зарегистрированы по одному случаю (0,1%). У 12 (1,5%) пациенток, получавших лечение в 2020-21гг, выявлены случаи инфекции COVID-19, у 4 (0,5%) – тяжелой степени. В целом, спектр нежелательных явлений был характерен для антрациклин-содержащей ХТ. При текущих сроках наблюдения за пациентками случаев миелодисплазии/острых лейкозов не зафиксировано.

На таксановом этапе у пациенток с люминальным HER2-негативным РМЖ преобладали астения (22,5%), кожная токсичность (16,1%), нейтропения (12,5%) и стоматит (11,8%). Нейтропения 3-4 степени отмечена у 6,4% пациенток, фебрильная нейтропения - у 1,4%. Аллергические реакции на доцетаксел наблюдались у 2,1% пациенток, в одном случае - 4 степени.

У пациенток с ТН РМЖ на фоне паклитаксела + карбоплатина наиболее частыми НЯ были нейтропения (44,4%), астения (41,9%), полинейропатия (33,5%) и анемия (32,6%). Нейтропения 3-4 степени зарегистрирована у 28,6% пациенток, анемия - у 3,4%, тромбоцитопения - у 3,1%; фебрильная нейтропения встречалась редко (0,6%).

При HER2-позитивном РМЖ на фоне таксанов в сочетании с двойной анти-HER2-блокадой чаще всего наблюдались диарея (34,7%), астения (33,2%), стоматит (21,6%) и нейтропения (14,2%). Нейтропения 3-4 степени отмечена у 10,5% пациенток, диарея 3-4 степени - у 4,8%, фебрильная нейтропения - у 6,8%. Инфузионные реакции на доцетаксел и трастузумаб регистрировались редко (2,1% и 1,6% соответственно), случаев кардиотоксичности не отмечено.

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

Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при тройном негативном раке молочной железы

В исследование включено 90 пациенток ТН РМЖ, характеристики которых были сопоставимы с основной когортой. Местно-распространённый процесс отмечен у 61,1%

пациенток, III стадия - у 64,4%, поражение регионарных лимфоузлов - у 65,6%. Полный патоморфологический ответ (pCR, RCB 0) достигнут у 46 (51,1%) пациенток.

Проведён анализ субпопуляционного состава ОИЛ с оценкой 31 субпопуляции и двух иммунологических соотношений. Общее содержание ОИЛ оценено у 70/90 (77,7%) пациенток; медиана составила 0,8% (0-27,6%). Значимых различий общего уровня ОИЛ между пациентками с pCR и non-pCR не выявлено (1,1% против 0,8%; $p=0,271$).

При сравнительном анализе субпопуляционного состава ОИЛ у пациенток с полным и неполным патоморфологическим ответом статистически значимые различия выявлены только для двух популяций: CD8+CD279+ и CD8+CD28-. Медиана содержания CD8+CD279+ при pCR составила 18,6% против 12,4% при non-pCR ($p=0,040$). Для CD8+CD28- медиана составила 36,2% против 27,1% соответственно ($p=0,003$).

При уровне CD8+CD28- выше медианы частота pCR достигала 72,2% против 26,3% при уровне $\leq$ Me ($p=0,005$). Для CD8+CD279+ также отмечено численное увеличение частоты pCR (57,9% против 35,0%), однако различия статистической значимости не достигли ($p=0,152$).

В однофакторном анализе предикторами pCR являлись cT1-2 (ОШ 2,72; 95% ДИ 1,16–6,37; $p=0,021$) и уровень CD8+CD28- выше медианы (ОШ 0,14 для $\leq$ Me; 95% ДИ 0,03–0,59; $p=0,007$). Однако в многофакторной модели статистическую значимость сохранил только критерий cT1-2 (ОШ 12,8; 95% ДИ 1,27–129,5; $p=0,031$), тогда как влияние CD8+CD28- утратило значимость ($p=0,076$).

Таким образом, исследование субпопуляционного состава ОИЛ при ТН РМЖ не позволило выявить независимых иммунологических предикторов достижения pCR. Общее содержание ОИЛ также не ассоциировалось с эффективностью НАХТ.

Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном HER2-негативном раке молочной железы

В исследование включено 89 пациенток с люминальным HER2-негативным РМЖ, получивших дозо-уплотнённую НАХТ. Популяция биомаркерного анализа по основным клинико-патологическим характеристикам не отличалась от общей когорты. Хирургическое лечение выполнено у 87 пациенток; pCR достигнут у 14 (15,7%), RCB 0–1 – у 23 (25,8%).

Субпопуляционный состав ОИЛ оценивали по 31 иммунологической субпопуляции. Общее содержание ОИЛ определено у 72 пациенток; медиана составила 0,9%. Значимых различий общего уровня ОИЛ между группами RCB 0-1 и RCB 2-3 не выявлено (3,9% против 2,1%; $p=0,137$).

При анализе отдельных субпопуляций различия в зависимости от ответа на НАХТ выявлены для CD4+CD25+ и CD8+CD279+. Содержание CD4+CD25+ было выше в группе RCB 0-1: 11,2% против 7,5% при RCB 2–3 ($p=0,013$). При уровне CD4+CD25+ выше медианы частота

RCB 0-1 составила 57,1% против 8,3% при уровне ниже медианы ($p=0,001$). Напротив, содержание CD8+CD279+ было выше в группе RCB 2-3: 16,3% против 9,5% при RCB 0-1 ($p=0,041$); низкий уровень CD8+CD279+ ассоциировался с большей частотой RCB 0-1 (46,2% против 12,0%; $p=0,007$). Для CD3-CD16+CD56+ отмечена только тенденция к связи с ответом ($p=0,055$).

В однофакторном анализе CD4+CD25+ выше медианы и CD8+CD279+ ниже медианы были связаны с достижением RCB 0-1, однако в многофакторной модели их статистическая значимость была утрачена.

Таким образом, при люминальном HER2-негативном РМЖ исследование субпопуляционного состава ОИЛ не выявило независимых иммунологических предикторов выраженного патоморфологического ответа; общее содержание ОИЛ также не ассоциировалось с эффективностью НАХТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ частота RCB0-1 на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 24,3%. В сопоставимых популяциях частота RCB0-1 между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (23,5 vs 26,3%, $p=0,53$). В группе дозо-уплотненной НАХТ отмечена более высокая частота RCB $\leq$ 2 (70,8 vs 62,1%, $p=0,044$).

2. Предикторами достижения RCB 0-1 у пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ, явились: наличие герминальных мутаций (ОШ 2,32, $p=0,025$) и вероятность $\geq 50\%$ попадания в высокий геномный риск (ОШ 2,80, $p=0,0015$). Преимущество дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной по частоте RCB 0-1 отмечено в подгруппе с высокой Вероятностью ($\geq 50\%$): (34,1% против 18,8%, ОШ 2,12, p взаимодействия = 0,03).

3. У пациентов с ЭР+ HER2- РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечалось статистически значимое улучшение БСВ (log rank $p=0,040$, трехлетняя БСВ: 87,3 vs 80,3%, пятилетняя – 82,6 vs 67,7%) и ВБОМ (log-rank $p=0,033$, трехлетняя ВБОМ - 90,7 vs 83,5%, пятилетняя – 85,4 vs 71,8%). Различия в ОВ не достигли статистической значимости (log rank $p=0,058$, пятилетняя ОВ - 91,4 vs 82,6%). Предиктором преимущества БСВ в когорте ДД явился показатель вероятности $\geq 50\%$ попадания в высокий геномный риск: в подгруппе со значением $\geq 50\%$ различия в БСВ между группами лечения были статистически значимы (log rank $p<0,001$), при вероятности $<50\%$ БСВ не различалась (log rank $p=0,52$).

4. У пациентов с ТН РМЖ частота pCR (RCB0) на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 53,1%. Дозо-уплотненная НАХТ была ассоциирована с достоверно более

высокой частотой pCR по сравнению со стандартными режимами (52,6% vs 39,4%, $p=0,0057$) в сопоставимых популяциях.

5. Предикторами достижения pCR у пациентов с ТН РМЖ, получивших дозо-уплотненные режимы НАХТ, явились: наличие герминальных мутаций BRCA1/2 (ОШ 1,67, $p = 0,047$) и N0 (ОШ 1,79, $p = 0,02$). Преимущество дозо-уплотненной НАХТ над стандартной отмечено во всех подгруппах независимо от возраста, стадии заболевания, категории Т, категории N, мутационного статуса, степени злокачественности G, за исключением подгруппы, получившей препараты платины в составе стандартной НАХТ.

6. У пациентов с ТН РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечалось статистически значимое улучшение БСВ (log rank $p<0,0001$, трехлетняя БСВ: 81,8 vs 69,5%, пятилетняя – 79,8 vs 59,7%) и ВБОМ (log rank $p=0,001$, трехлетняя ВБОМ - 84,7 vs 72,1%, пятилетняя – 80,2 vs 66,2%). Различия в ОВ при данном периоде наблюдения не достигли статистической значимости (log rank $p = 0,18$, пятилетняя ОВ - 86,6 vs 77,3%).

7. У пациентов с HER2+ РМЖ частота pCR (RCB0) на фоне проведения дозо-уплотненной НАХТ составила 54,2%. В сопоставимых популяциях ЭР+HER2+ РМЖ частота pCR между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (44,3 vs 48,4%, $p=0,57$). В сопоставимых популяциях ЭР-HER2+ РМЖ частота pCR между группами дозо-уплотненной и стандартной НАХТ не различалась (65,3 vs 60,0%, $p=0,61$). Подгруппы пациентов с HER2+ РМЖ, имеющей явное преимущество от дозо-уплотненной НАХТ, не выявлено.

8. У пациентов с ЭР+HER2+ РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечены сопоставимые результаты БСВ (log rank $p = 0,56$, трехлетняя БСВ: 96,7 vs 90,2%, пятилетняя – 87,4 vs 85,4%) ВБОМ (log-rank $p = 0,26$, трехлетняя ВБОМ - 97,8 vs 88,2%, пятилетняя – 90,1 vs 86,4%) и ОВ (log-rank $p = 0,21$, пятилетняя ОВ - 98,4 vs 92,9%). У пациентов с ЭР-HER2+ РМЖ в группе дозо-уплотненной НАХТ по сравнению со стандартной отмечены сопоставимые результаты БСВ (log rank $p = 0,97$, трехлетняя БСВ: 83,8 vs 83,3%, пятилетняя – 83,8 vs 81,6%) ВБОМ (log-rank $p = 0,76$, трехлетняя ВБОМ - 85,2 vs 89,8%, пятилетняя – 85,2 vs 86,0%) и ОВ (log-rank $p = 0,52$, пятилетняя ОВ - 90,0 vs 88,6%).

9. Медиана относительной дозоинтенсивности режима ddAC составила 97-98%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота (42,1%, 3-4 степени – 0,8%), астения (41,5%, 3-4 степени – 0,5%) и нейтропения (35,5%, 3-4 степени 24,3%). Частота фебрильной нейтропении составила 2,3%.

10. Изучение субпопуляционного состава ОИЛ методом проточной цитофлуориметрии при ЭР+HER2- и ТН РМЖ не позволило выделить популяции, ассоциирующиеся с ответом на НАХТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ЭР+HER2- РМЖ при планировании НАХТ у пациентов с высокой вероятностью ($\geq 50\%$) попадания в высокий геномный риск следует рассмотреть проведение дозо-уплотненной НАХТ, так как это ассоциируется с лучшим морфологическим ответом и отдаленными результатами. Вероятность определяется по формуле:

$$p = 1 / \{1 + \exp [-(4.611 + 1.2342 \times \text{HER2} - 0.0813 \times \text{ЭР} - 0.0489 \times \text{ПР} + 0.0857 \times \text{Ki67})]\}$$
, где HER2 – значение в баллах от 0 до 2, ЭР, ПР, Ki67 – процент окрашенных ядер.

Для удобства разработан телеграм-бот.

2. При ТН РМЖ при планировании НАХТ у всех пациентов следует рассмотреть проведение дозо-уплотненной НАХТ, независимо от распространенности болезни и мутационного статуса. При невозможности проведения дозо-уплотненной НАХТ во второй этап необходимо включать препараты платины. С учетом высокой гематологической токсичности на фоне 2го блока ХТ, отсутствием статистически значимой связи между снижением дозоинтенсивности карбоплатина и достижением pCR, следует рассмотреть исходную модификацию дозы карбоплатина до AUC1,5.

3. При ERlow РМЖ НАХТ следует проводить как при ТН РМЖ.

4. При HER2+ РМЖ при планировании НАХТ с двойной анти-HER2 блокадой у всех пациентов можно ограничиться стандартным режимом применения антрациклинов.

5. Применение метода определения ОИЛ с помощью цитофлуориметрии в клинической практике с целью прогнозирования ответа на НАХТ в настоящее время нецелесообразно.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с дальнейшей персонализацией неoadъювантной лекарственной терапии при различных биологических подтипах РМЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дозо-уплотнённых режимов зависит от молекулярно-биологических и клинико-патологических характеристик опухоли, что определяет необходимость более точного отбора пациентов для интенсификации лечения. В первую очередь перспективным представляется дальнейшее изучение группы больных ЭР+HER2- РМЖ с высокой вероятностью принадлежности к высокому геномному риску, поскольку именно у этой категории пациенток показано преимущество дозо-уплотнённой НАХТ как в отношении морфологического ответа, так и отдалённых результатов

лечения. Требуется проведение отдельного исследования для окончательной валидации выявленных предикторов эффективности. Отдельное исследование с оценкой отдаленных результатов и сравнением со стандартными режимами также заслуживает ERlow подтип. При тройном негативном и HER2-позитивном подтипах актуальным направлением остается оптимизация интенсивности лечения с учетом современных возможностей иммунотерапии и таргетной терапии. Представляет интерес определение групп пациентов, у которых возможно как дальнейшее усиление лечения при высоком риске резистентности, так и дезэскалация терапии при высокой вероятности достижения полного патоморфологического ответа без ухудшения онкологических результатов. Отдельного дальнейшего изучения требует роль ОИЛ и субпопуляционного состава иммунного микроокружения опухоли. Несмотря на отсутствие независимой прогностической значимости исследованных субпопуляций в настоящей работе, развитие технологий мультипараметрического иммунного профилирования, молекулярной визуализации может позволить более точно оценить взаимодействие опухоли и иммунной системы, а также выявить новые биомаркеры чувствительности к лекарственной терапии.

Таким образом, дальнейшая разработка темы должна быть направлена на интеграцию клинических, морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических характеристик опухоли для создания максимально персонализированного подхода к выбору неоадьювантной терапии при раке молочной железы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Неоадьювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-HER2-блокады пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты) / **Е.И. Коваленко**, Е.В. Артамонова, Я.А. Жуликов [и др.] // Медицинский алфавит. — 2021. — №31. — С. 38-44.
2. Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неоадьювантной химиотерапии лечения / **Е.И. Коваленко**, Е.В. Артамонова, Т.Н. Заботина [и др.] // Медицинский алфавит. — 2020. — №29. — С. 32-37.
3. Взаимосвязь субпопуляций лимфоцитов больных раком молочной железы с результатами лечения / Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, А.А. Борунова, Е.Н. Захарова, Э.К. Шоуа, Е.В. Артамонова, **Е.И. Коваленко** [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 25-33.
4. Дозоуплотненная неоадьювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования / **Е.И. Коваленко**, Я.А. Жуликов, Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинский алфавит. — 2023. — №10. — С. 11-18.

5. Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неоадъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования / **Е.И. Коваленко**, Я.А. Жуликов, Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинский алфавит. — 2023. — №27. — С. 21-27.

6. Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем и местнораспространенном тройной негативном раке молочной железы и его влияние на эффективность неоадъювантной химиотерапии / М.В. Хорошилов, **Е.И. Коваленко**, Е.В. Артамонова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. — Т. 13. — № 4. – С. 28-36.

7. Эффективность дозо-уплотненных и безантрациклино-вых режимов в неоадъювантной химиотерапии HER2-позитивного рака молочной железы. Предварительные результаты одноцентрового когортного исследования / **Е.И. Коваленко**, Я.А. Жуликов, М.В. Хорошилов [и др.] // Онкогинекология. — 2024. — №1. — С. 4-14.

8. Режим ТСНР в неоадъювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы / А.Р. Миннибаева, Е.В. Артамонова, Я.А. Жуликов, **Е.И. Коваленко** [и др.] // Медицинский алфавит. — 2024. — №36. — С. 24-29.

9. Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном BRCAmut раке молочной железы / Я.А. Жуликов, **Е.И. Коваленко**, К.Р. Гаджиева [и др.] // Вопросы онкологии. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 581-592.

10. Эффективность неоадъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ+HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования / **Е.И. Коваленко**, Т.А. Титова, Я.А. Жуликов [и др.] // Вопросы онкологии. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 558-566.

11. Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неоадъювантной химиотерапии у пациенток с BRCA1/2-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы / Э.В. Янгирова, **Е.И. Коваленко**, Я.А. Жуликов [и др.] // Медицинский алфавит. — 2025. — №26. — С. 55-60.