

На правах рукописи

ГЛАЗКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Стенина Марина Борисовна

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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 « 27 » мая 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень её разработанности

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

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

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

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

Применение стандартных режимов на основе таксанов и антрациклинов позволяет достичь пПР в 40% случаев при II и III стадиях рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Интенсификация терапии за счет уменьшения интервалов между курсами, а также добавления дополнительных противоопухолевых агентов в ряде случаев позволяет увеличить частоту пПР, однако, при этом значительно возрастает токсичность лечения. В связи с этим представляется важным поиск факторов, позволяющих оценить вероятность достижения пПР и выделить группу пациенток, которые получают максимальное преимущество от проведения интенсифицированного лечения.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Методы и методология исследования

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой части работы изложены результаты нерандомизированного проспективного исследования II фазы. При планировании исследования были проанализированы эффективность стандартных режимов неоадьювантной химиотерапии на основе таксанов и антрациклинов, при анализе эффективности и токсичности описанных в литературе режимов неоадьювантной химиотерапии был сформирован оригинальный трехкомпонентный режим неоадьювантной химиотерапии, включающий сочетанное введение доксорубицина, цисплатина и паклитаксела. Сформированы алгоритмы действий врача при развитии гематологической и негематологической токсичности. В данное исследование включено 80 пациенток с первично-неоперабельными опухолями молочной железы с тройным негативным фенотипом. Первичной конечной точкой данного исследования являлась частота достижения пПР в результате проведенной неоадьювантной ХТ при местнораспространенном РМЖ с тройным негативным фенотипом. Вторичными конечными точками являлись клинический эффект, токсичность терапии, а также показатели общей и безрецидивной выживаемости. Выживаемость была проанализирована в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась с помощью лог-ранг теста.

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

доверительный интервал и двусторонний P. Для проведения однофакторного анализа влияния факторов на достижение определенного события использовался метод логистической регрессии. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS v14.

Научная новизна

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автором были разработаны концепция и дизайн исследования для решения поставленных вопросов. Исходя из имеющейся доказательной базы, соискатель самостоятельно выбрал наиболее валидные конечные точки исследования, разработал статистическую гипотезу и определил подходящие методы оценки эффективности терапии. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации и статистический анализ данных с оценкой результатов исследования и других данных, указанных в диссертации, проведены лично

Глазковой Е.В.. Результаты полученные соискателем в процессе исследований, самостоятельно подготовлены к публикации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация, выполненная Глазковой Еленой Владимировной, соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки) и области исследования п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

Внедрение результатов исследования

Разработанный в результате проведения режим профилактики тошноты и рвоты

апробирован в реальной клинической практике отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и используется в ежедневной работе отделения.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 24 декабря 2019 года на совместной научной конференции отделения онкологического лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, отделения онкологического лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, отделения онкологического лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №5, отделения пластической хирургии, онкологического отделения лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 5 научных публикациях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 95 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 4 отечественных и 77 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании проведен анализ эффективности и токсичности оригинального трехкомпонентного интенсифицированного режима ХТ, а также анализ факторов,

предсказывающих вероятность достижения пПР при местнораспространенном ТНРМЖ. По своему дизайну работа является нерандомизированным исследованием II фазы.

Критериями включения в исследование являлись:

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

Критериями исключения являлись:

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

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функции внутренних органов. У всех больных до начала лечения выполнялась core-биопсия первичной опухоли или метастатических лимфоузлов с гистологическим и ИГХ исследованием. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ и РП, HER2 и Ki67.

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

Первичной конечной точкой исследования была оценка непосредственной эффективности ХТ, производившаяся клинически и по степени патоморфологической регрессии. Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по методу Г.А. Лавниковой (1979). Согласно данной классификации:

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

При достижении лекарственного патоморфоза 1-2 степени проводилось ИГХ-исследование резидуальной опухоли с определением РЭ, РП, HER2, Ki67.

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

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

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

Протоколом исследования был определен порядок действий в случае развития осложнений ХТ. Алгоритм действий при развитии дозолимитирующей токсичности представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Регламент действий врача при развитии симптомов токсичности

Проявление и степень токсичности	Порядок действий
Отсрочка очередного курса более чем на 7 дней	Редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Фебрильная нейтропения	Отсрочка лечения до разрешения инфекционного процесса; редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Анемия 3 ст.	Продолжение ХТ, переливание эритроцитарной массы

Негематологическая токсичность >1 ст. (кроме полинейропатии)	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.
Стоматит 3 ст.	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.; продолжение ХТ с редукцией дозы доксорубицина на 1 уровень
Полинейропатия > 2 ст.	Продолжение ХТ с редукцией доз паклитаксела и цисплатина на 1 уровень. При дальнейшем усугублении полинейропатии прекращение ХТ

При развитии первого эпизода гематологической токсичности предусмотрена схема редукции доз препаратов в зависимости от характера токсичности. При повторной потребности в редукции дозы, введение препарата, вызывающего данный вид токсичности, прекращалось. Схема редукции доз препаратов при развитии токсичности представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Схема редукции доз препаратов при развитии токсичности

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

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

После хирургического вмешательства выполнялась оценка степени лекарственного патоморфоза по методу Лавниковой Пациенткам с пПР, достигшим полной патоморфологической регрессии, адьювантная системная терапия не проводилась. При резидуальной опухоли проводилось ее дополнительное ИГХ-исследование.

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

После завершения адьювантной терапии пациентки наблюдались с периодичность 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. в течение последующих 2-3 лет наблюдения. Объем планового визита включал в себя: осмотр молочных желез и послеоперационных рубцов (каждый

визит), маммография (1 раз в год), УЗИ послеоперационного рубца, регионарных зон, брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки (1 раз в 6 мес.), сканирование скелета по показаниям (боли в костях, повышение уровня ЩФ).

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

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

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

По гистологическому типу опухоли в большинстве случаев были представлены инвазивным раком неспецифического типа – у 79/80 (98,8%), инвазивный дольковый рак был диагностирован у одной больной. Степень злокачественности была определена во всех 80 образцах опухолевой ткани. Во всех случаях имели место опухоли с умеренной и высокой степенью злокачественности: 2 степень злокачественности выявлена у 42/80 (52,5%) пациенток, 3 степень – у 38/80 (47,5%).

Индекс пролиферации Ki67 был определен у всех пациенток и во всех случаях составлял $\geq 20\%$. Медиана индекса пролиферации составила 79,8 % (20-98), нижний квартиль – 60%, верхний квартиль – 90%. Экспрессия PЭ была оценена у всех 80 больных и соответствовала 0 баллов в 73/80 (91,2%) случаев, 2 баллам – в 2/80 (2,5%) случаев, 3 баллам – в 3/80 (3,8%) случаев, 4 баллам – в 2/80 (2,5%) случаев. У всех больных была определена экспрессия РП, которая в 78/80 (97,5%) случаев соответствовала 0 баллов, а в 2/80 (2,5%) случаев – 3 баллам.

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

Таблица 3 – Клинико-морфологическая характеристика больных, принявших участие в исследовании

Количество больных, n (%)	80 (100%)
Медиана возраста, годы, (мин.-макс.)	46 (25-68)
Общее состояние по ECOG:	
0-1 балл	80 (100%)
Размер опухолевого узла	
T0	1/80 (1,2)
T1	5/80 (6,3%)
T2	12/80 (13,7%)
T3	5/80 (6,3%)
T4	57/80 (71,3%)
Состояние регионарных лимфоузлов:	
N0	5/80 (6,3%)
N1	23/80 (28,7%)
N2	17/80 (21,3%)
N3	35/82 (43,8%)
Степень злокачественности, n (%):	
2	42/80 (52,5%)
3	38/80 (47,5%)
Индекс пролиферации:	
высокий ($\geq 20\%$), n (%)	80/80 (100%)
медиана индекса пролиферации (%), (мин.-макс.)	79,8 (20-98)
нижний квартиль индекса пролиферации (%)	60
верхний квартиль индекса пролиферации (%)	90
Мутации <i>BRCA1/BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> n (%)	23/80 (28,7%)
BRCA1 5382insC	16/23 (69,5%)
BRCA1 2080delA	2/23 (8,7%)
BRCA1 185delAG	1/23 (4,3%)
BRCA1 T300G	1/23 (4,3%)
BRCA1 Q356R	1/23 (4,3%)
BRCA1 c.5263_5264insC	1/23 (4,3%)
CHEK2	1/23 (4,3%)

Анализ герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* в крови был проведен у всех 80 пациенток. В двух случаях мутации гена *BRCA1* были выявлены при выполнении

секвенирования соответствующего гена. Мутации генов *BRCA1* и *CHEK2* выявлены у 23/80 (28,7%) пациенток. У 22/23 (95,7%) пациенток в крови определялась герминальная мутация гена *BRCA1*. У 1 из 23 пациенток в крови выявлена мутация *CHEK2*. У 16/22 (69,5%) пациенток выявлена мутация *BRCA1 5382insC*, наиболее характерная для славянской популяции. Другие мутации *BRCA1* выявлены в единичных случаях. Мутации *BRCA1 Q356R* и *c.5263_5264insC* выявлены по результатам секвенирования.

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

Дозовая интенсивность химиотерапии

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

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

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

Планируемая плотность дозы для доксорубина составила 20 мг/м²/нед., для паклитаксела – 80 мг/м²/нед., для цисплатина – 25 мг/м²/нед. Реальная медиана плотности дозы

доксорубицина составила 19 мг/м²/нед. (98% от запланированной), цисплатина – 24 мг/м²/нед. (96% от запланированной), паклитаксела – 75 мг/м²/нед. (93,7% от запланированной).

Эффективность оригинального интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии

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

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

Объективные эффекты были зафиксированы у 79/80 (98,8%); у одной пациентки была отмечена стабилизация опухоли после завершения неoadъювантной ХТ. Клинический пример эффективности применения интенсифицированного режима неoadъювантной ХИ представлен на рисунках 1 и 2. Случаев прогрессирования опухоли в процессе лекарственной терапии зафиксировано не было. Полная регрессия опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах была зафиксирована в 14,8% (12/8) случаев, частичная регрессия – в 86,4% (69/80).



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

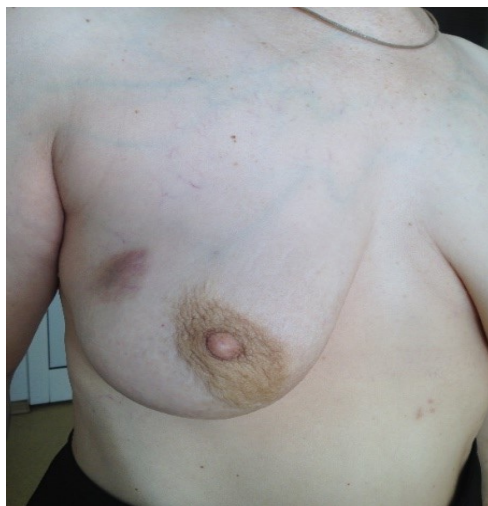


Рисунок 2 - Пациентка Б., 55 лет. Рак правой молочной железы. Состояние после 8 курсов неoadьювантной ХТ. Полная регрессия отека и гиперемии, регрессия экзофитного компонента. Пациентка достигла операбельного состояния

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

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

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

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

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

- патоморфоз 2 ст. – 10,0% (8/80);
- патоморфоз 1 ст. – 1,2% (1/80);
- отсутствие признаков патоморфоза – 1,2% (1/80).

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

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

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

Результаты лечения (частота пПР) были проанализированы в подгруппах пациенток с мутациями *BRCA1* и *CHEK2* и без мутаций. Частота пПР составила 56,5% (13/23) в группе больных с мутациями и 64,9% (37/57) в группе больных с диким типом генов *BRCA1*, *CHEK2*, однако, различия не достигли статистической значимости ввиду малого размера выборки. В подгруппе больных с наиболее часто встречающейся в славянской популяции мутацией *5382insC* частота пПР составила 68,8% (11/16) в сравнении с 42,9% (3/7) в подгруппе больных с другими вариантами мутаций.

Адьювантная терапия, проведенная пациенткам

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

При иммуногистохимическом исследовании резидуальной опухоли (n=30) в 2 (6,7%) случаях была выявлена экспрессия РЭ>1%, в связи чем была назначена адьювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг/сут. В 28/30 (93,3%) случаев в резидуальной опухоли сохранился тройной негативный фенотип. В 14/30 (46,7%) случаях в качестве адьювантной терапии был назначен капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни в течение 6 мес. (8 курсов). Также в 14/30 (46,7%) случаях при наличии резидуальной опухоли пациентки были оставлены под динамическое наблюдение без проведения системной адьювантной терапии. В данную категорию попали пациентки, которые проходили лечение до 2017г.

Токсичность интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии

Токсичность лечения была оценена у всех пациенток на всех курсах лечения. Преобладала гематологическая токсичность, связанная с проведением интенсифицированного режима лечения. Частота развития гематологической токсичности на фоне применения интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии представлена в таблице 4.

В спектре гематологической токсичности преобладали анемия (отмечена у подавляющего большинства пациенток – 98,7%), частота анемии 3 степени составила 37,5% (30/80) больных, потребность в проведении гемотрансфузии в процессе лечения составила 5,0% (31/621). Гемотрансфузии проводились при уровне гемоглобина менее 7,5 г/л, а также при наличии клинически значимых симптомов анемии. Терапия производными эритропоэтина-альфа в течение курса лечения не проводилась.

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

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

Таблица 4 – Гематологическая токсичность интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии (n=80)

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

Частота тромбоцитопении всех степеней составила 30,0% (24/80), в т.ч. 3-4 ст. – 7,5% (6/80). В 3 из 6 случаев развитие тяжелой тромбоцитопении было связано с курсами лечения, проведенными с заменой цисплатина на карбоплатин. В 2 случаях глубокая тромбоцитопения осложнилась геморрагическим синдромом, что потребовало проведения заместительной гемотрансфузионной терапии (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат).

В спектре негематологической токсичности преобладающее место занимала тошнота, частота которой (все степени) составила 100%, в том числе тошнота 1-2 ст. отмечена у всех

пациенток, получавших цисплатин-содержащий режим неоадьювантной ХТ. На фоне адекватной антиэметогенной терапии тошнота и рвота 3 ст. возникла у 3 пациенток (3,7%). Частота развития негематологической токсичности представлена в таблице 5.

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

Таблица 5 – Негематологическая токсичность интенсифицированного режима неоадьювантной химиотерапии

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

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

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

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

Частота нефротоксичности составила 5,0% (все случаи 1-2 ст. выраженности), проявлялась повышением креатинина, была связана с введением цисплатина и во всех случаях разрешалась на фоне симптоматической инфузионной терапии. Во всех случаях пациентки продолжили терапию с включением производных платины (с последующей редукцией дозы цисплатина на 20%). В одном случае развитие нефротоксичности было отмечено после 1 курса терапии и дальнейшее лечение было продолжено с заменой цисплатина на карбоплатин. В одном случае после редукции дозы цисплатина был отмечен повторный эпизод развития нефротоксичности, по совокупности симптомов токсичности лечение данной пациентки было завершено досрочно.

Отдаленные результаты лечения (безрецидивная и общая выживаемость)

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

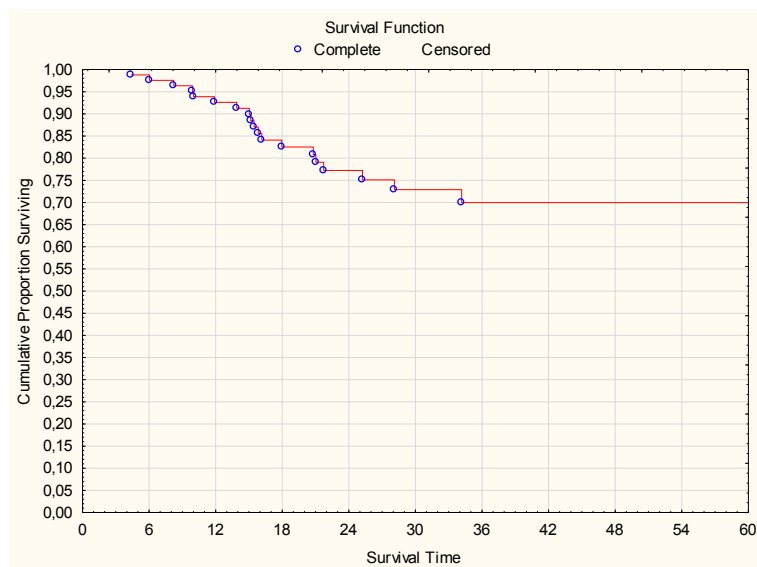


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера БРВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии

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

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

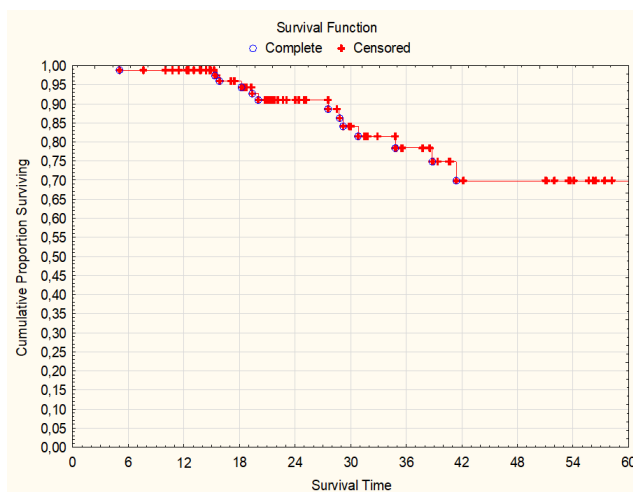


Рисунок 4 – Кривая Каплана-Майера ОВ больных, получавших интенсифицированный режим неадьювантной химиотерапии.

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

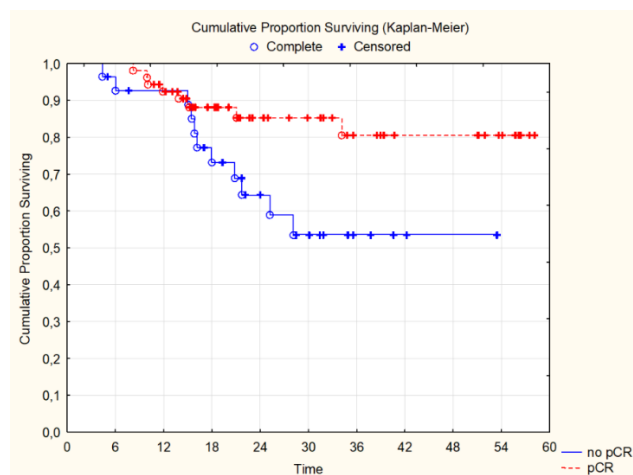


Рисунок 5 – Кривые Каплана-Майера БРВ выживаемости больных в зависимости от эффективности неадьювантной химиотерапии: а) подгруппа с пПР; б) подгруппа с резидуальной опухолью

Мы отметили высокую частоту метастатического поражения головного мозга в исследованной популяции больных, при этом какой-либо связи между наличием резидуальной опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах и развитием метастатического поражения головного мозга выявлено не было, в 7 из 9 случаев после проведенной ХТ было отмечено развитие патоморфоза 3-4 степени. В таблице 6 представлены основные характеристики пациенток, у которых выявлено метастатическое поражение головного мозга.

Таблица 6 – Характеристика пациенток с метастатическим поражением головного мозга

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

Однако, было отмечено, что вероятность метастатического поражения головного мозга существенно выше при наличии мутации *BRCA1*: 42,9% (7/23) против 3,5% (2/57) при диком типе *BRCA1* ($p < 0,00001$).

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

Анализ факторов, предсказывающих достижение пПР

С целью выявления факторов, обладающих предсказывающими свойствами в отношении вероятности достижения пПР, мы проанализировали ряд факторов, таких как возраст пациенток, степень злокачественности опухоли и индекс пролиферации, уровень лимфоцитарной инфильтрации, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Анализ проводился с помощью однофакторного и многофакторного анализов. Медиана абсолютного числа нейтрофилов составила $4,25 \times 10^9/\text{л}$ (1,50–11,6); медиана уровня лимфоцитов – $1,76 \times 10^9/\text{л}$ (0,56–2,75). Медиана количества тромбоцитов перед началом первого курса ХТ составила $260 \times 10^9/\text{л}$ (143–387). Медиана отношения нейтрофилов к лимфоцитам составила 2,64

(0,6—8,13). Медиана отношения тромбоцитов к лимфоцитам составила 144,5 (49,48—441,97). При проведении ROC-анализа не было выявлено уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, который мог бы использоваться в качестве порогового, в связи с чем в качестве анализируемого уровня были выбраны медианы значений этих факторов.

Согласно результатам однофакторного анализа, в нашем исследовании количество курсов ХТ и дозовая интенсивность, степень злокачественности, индекс пролиферации, возраст, наличие герминальных мутаций *BRCA1*, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов существенно не влияли на вероятность достижения пПР. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 6. Факторами, статистически значимо ассоциировавшимися с достижением пПР, оказались уровень ТИЛ более 20% (частота пПР составила 73,33% против 54,05%; ОШ 4,92; $p=0,05$), а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови до начала ХТ $<2,64$ (частота пПР составила 68,29% против 55,0%; ОШ 3,5; $p=0,11$).

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

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

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

ВЫВОДЫ

1. Изученный интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии, включающий доксорубин, цисплатин и паклитаксел, позволил получить пПР у 62,5% больных местнораспространенным первично неоперабельном ТНРМЖ.

2. Частота достижения пПР не различалась в группах пациенток-носителей мутации *BRCA* и *CHEK2* (56,5%) и при диком типе данных генов (69,4%).

3. 3-летняя БРВ во всей группе больных составила 70,0%, 3-летняя ОВ во всей группе больных составила 78,5%.

4. Достижение пПР ассоциировалось с увеличением показателей 2-летней БРВ 85,2 и 64,3% соответственно ($p=0,028$).

5. У больных местно-распространенным ТНРМЖ с мутацией *BRCA1* выявлена статистически значимо более высокая частота метастатического поражения головного мозга: 42,9 против 3,5% при наличии мутации *BRCA1* и диком типе *BRCA1* соответственно ($p<0,00001$).

6. Исследованный режим характеризовался приемлемым и управляемым профилем гематологической и негематологической токсичности.

7. Предикторными факторами в отношении достижения пПР во всей группе оказались: индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови $<2,64$ (ОШ 3,5, $p=0,011$) и уровень ТИЛ в строме опухоли $>20\%$ (ОШ 4,92, $p=0,05$). В подгруппе больных с мутацией BRCA1 наибольшая частота пПР выявлена при опухолях высокой степени злокачественности: 72,73 против 41,6% при G3 и G2 соответственно ($p=0,027$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Игнатова, Е.О. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / М.А. Фролова, М.Б. Стенина, **Е.В. Глазкова**, А.В. Петровский, О.В. Крохина, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2017. -№7(4). – С. 29-40.

2. Закирходжаев, А.Д. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы / М.А. Фролова, Е.А. Рассказова, **Е.В. Глазкова** // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. - №13. – С. 20-26.

3. Авалян, А.А. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления/ Е.В. Ощепкова, М.А. Саидова, В.Н. Шитов., **Е.В. Глазкова**, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2018. – №4 (15). – С. 59-64.

4. Фролова, М.А. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / М.Б. Стенина, **Е.В. Глазкова**, Е.О. Игнатова, С.Ф. Меньшикова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2019. – №3(9). – С. 40-46.

5. Глазкова, Е.В. Опыт применения иксабепилона в режимах полихимиотерапии при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы / **Е.В. Глазкова**, М.А. Фролова, М.Б. Стенина // Фарматека. – 2019. - №12 (26). – С. 22-25.