

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

На правах рукописи

ФРОЛОВА МОНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РОЛЬ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ
ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО (T1-2N0-1M0 стадий)
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 — онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор
Тюляндин Сергей Алексеевич

МОСКВА — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НЕОАДЪЮВАНТНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	15
Глава 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	50
Глава 3 ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0 СТАДИЙ.....	54
3.1 Пациенты и методы.....	54
3.2 Результаты	59
3.2.1 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I во всей группе больных	59
3.2.2 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I у больных с герминальными мутациями BRCA1/2	61
3.2.3 Факторы, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I у больных без мутаций в генах BRCA1/2.....	64
3.2.4 Влияние факторов, связанных с лечением на достижение RCB0.....	66
3.3 Токсичность	70
3.4 Оценка резидуальной опухоли	73
3.5 Оценка выживаемости	76
3.5.1 Анализ факторов, влияющих на развитие рецидива и выживаемость в группе ТН РМЖ	78
3.6 Обсуждение	87
3.7 Резюме по главе.....	99
Глава 4 ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0 СТАДИЙ.....	101

4.1 Пациенты и методы.....	101
4.2 Результаты	104
4.2.1 Анализ факторов, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I во всей группе больных Her2-позитивным РМЖ	104
4.2.2 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при нелюминальном Her2-позитивном подтипе.....	106
4.2.3 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при люминальном Her2-позитивном подтипе.....	107
4.2.4 Повторная биопсия после 3 недель лечения	109
4.3 Токсичность	111
4.4 Оценка резидуальной опухоли	114
4.5 Оценка выживаемости	116
4.6 Обсуждение	120
4.7 Резюме по главе.....	127
Глава 5 ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМИ ПОДТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0 стадий	
5.1 Материалы и методы	129
5.2 Результаты	133
5.2.1 Оценка факторов, влияющих на снижение Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе.....	133
5.2.2 Оценка динамики морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли после короткого предоперационного курса гормонотерапии у больных в постменопаузе	135
5.2.3 Анализ выживаемости	138
5.2.4 Оценка факторов, влияющих на снижение Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе.....	144

5.2.5 Оценка динамики морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли после короткого предоперационного курса гормонотерапии у больных в пременопаузе	145
5.2.6 Анализ выживаемости	148
5.3 Обсуждение	156
5.4 Резюме по главе.....	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	166
ВЫВОДЫ	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	179
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	183

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей патологией в структуре онкологических заболеваний женского населения (21,1%), заболеваемость продолжает неуклонно расти. Злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес в возрастной группе 30-59 лет (16,1%), то есть у женщин наиболее социально активного возраста. В структуре смертности женщин злокачественные новообразования молочной железы также имеют наибольший удельный вес (16,4%), занимая 1-е место в возрастной группе 40 лет и старше. У женщин в возрасте 30-39 лет, РМЖ является второй после рака шейки матки причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Таким образом, совершенствование подходов к лечению больных РМЖ является чрезвычайно важной и социально значимой задачей.

В последние годы тактика лечения больных РМЖ претерпела существенные изменения. Если 15 лет назад при назначении лечения в первую очередь ориентировались на распространенность опухолевого процесса, то в последние годы мы говорим о большем значении биологических характеристик опухоли, а не ее размеров.

Системная лекарственная терапия (химиотерапия, эндокринотерапия, анти-Her2 направленная терапия) является неотъемлемой частью лечения больных локализованным (I-III стадии) РМЖ. Основной целью системной терапии является элиминация отдаленных микрометастазов с целью снижения риска прогрессирования и смерти.

В анализе EBCTCG было показано, что адъювантная системная полихимиотерапия снижает ежегодные риски прогрессирования и смерти от РМЖ на 24 и 15% соответственно [2].

Добавление таксанов к адъювантной химиотерапии позволило снизить риск смерти от РМЖ на одну треть за 10 лет [3]. На сегодняшний день, наиболее

предпочтительными режимами адъювантной терапии являются антрациклин- и таксансодержащие режимы.

Адъювантная эндокринотерапия является основой лечения гормонозависимого РМЖ. Тамоксифен в течение длительного времени оставался стандартом лечения больных как пременопаузального возраста, так и больных в менопаузе. В обзоре EBCTCG было показано, что проведение адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет снижает смертность от РМЖ примерно на 30% в течение 15 лет, следующих за локорегионарным лечением, причем этот выигрыш не зависел от статуса рецепторов прогестерона, возраста, статуса лимфатических узлов и использования химиотерапии [4]. Ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) продемонстрировали абсолютный выигрыш в снижении риска рецидива 2,9% за 5 лет по сравнению с тамоксифеном и входят в стандарты лечения больных гормонозависимым раком в менопаузе, а также в пременопаузе в сочетании с овариальной супрессией [5].

Главным прорывом в лечении РМЖ последних десятилетий является открытие анти-Her2 направленной терапии, а именно трастузумаба при Her2-позитивном раке. Трастузумаб кардинально изменил течение этого неблагоприятного в прогностическом отношении подтипа. Окончательный объединенный анализ исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 с медианой времени наблюдения 8,4 года, показал, что добавление трастузумаба к адъювантной химиотерапии привело к значительному увеличению безрецидивной (БРВ) (HR 0,60; $p < 0,0001$) и общей выживаемости (ОВ) (HR 0,63; $p < 0,001$). Важно, что различия в ОВ продолжают нарастать. Если разница в 4-летней ОВ составляла всего 2,9%, то в 10-летней — уже 8,8% [6].

Очевидно, что выраженность эффекта адъювантной системной терапии зависит от ряда факторов, таких как размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов, степень злокачественности. Однако наибольшую роль играют различия на молекулярном уровне. В настоящее время выделяют три основных подтипа РМЖ: люминальный, Her2-позитивный и тройной негативный, которые существенным образом различаются по прогнозу и чувствительности к

терапии [7]. В люминальном подтипе можно выделить группу опухолей благоприятного прогноза (люминальный А), которые, как правило, нуждаются в назначении только гормонотерапии, а также группу высокого риска (люминальный В), которые будут выигрывать от назначения химиотерапии [8].

В то же время, практически все опухоли тройного негативного и Her2-позитивного подтипов относятся к группе высокого риска и нуждаются в проведении химиотерапии.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении РМЖ. Как ни странно, в первую очередь они относятся к диссеминированной болезни. Разработаны и внедрены в практику ряд препаратов анти-Her2 направленной терапии, ингибиторы mTOR, циклинзависимых киназ 4/6, новые цитостатики (эпотилоны, халихондрины). Все это позволило обеспечить длительный контроль заболевания, который при Her2-позитивном и гормонозависимом диссеминированном раке исчисляется годами, а иногда и десятилетиями. При этом de novo метастатический РМЖ встречается всего в 7-8% [1], все остальные случаи — это прогрессирование после радикального лечения по поводу локализованных стадий. В то же время при раннем раке существенных прорывов за последнее время не происходило. Одним из важных нововведений можно отметить внедрение неoadъювантной подхода в лечение первично операбельного РМЖ агрессивных подтипов (Her2-позитивного и тройного негативного). Предполагалось, что это будет способствовать ранней элиминации микрометастазов и дальнейшему улучшению результатов лечения. Но исследования, сравнивающие эффективность адъювантной и неoadъювантной химиотерапии не показали преимущество последней в плане выживаемости. Однако, в группе неoadъювантной терапии было выполнено больше органосохраняющих операций. В результате, долгое время основным преимуществом проведения лекарственной терапии до операции являлась возможность, как сейчас принято говорить, деэскалации объема хирургического вмешательства. Кроме того, было отмечено, что больные, у которых достигнута полная патоморфологическая регрессия (пПР), имеют значимо более высокие

показатели выживаемости, чем больные с резидуальной опухолью. И все дальнейшие усилия были направлены на увеличение частоты пПР, особенно при тройном негативном подтипе. Однако, ни добавление к антрациклин/таксансодержащей химиотерапии других цитостатиков, в частности гемцитабина и капецитабина, а также таргетных препаратов (бевацизумаб), не показало значимого увеличения частоты пПР. До сих пор не ясна роль добавления препаратов платины к стандартной неoadъювантной терапии у больных тройным негативным подтипом в том числе с наличием мутаций в генах BRCA1/2 в плане отдаленной выживаемости. Одним из возможных подходов увеличения эффективности лечения может быть применение дозоинтенсивных режимов. Помочь в выборе оптимального режима может поиск факторов, предсказывающих шанс достижения пПР, причем эти факторы могут быть различными у больных спорадическим и наследственным тройным негативным РМЖ, а при Her2-позитивном раке — в зависимости от наличия рецепторов стероидных гормонов.

В последнее время пришло понимание того, что добиться такого увеличения частоты пПР, которое транслировалось бы в значимое увеличение выживаемости, крайне сложно. И постепенно фокус внимания стал перемещаться с пПР на резидуальную опухоль. Закономерно возник вопрос о возможности дополнительного, как сейчас говорят, постнеoadъювантного, воздействия на резидуальную опухоль с целью увеличения выживаемости.

Однако, ряд вопросов остается нерешенными. Неясно, все ли больные с резидуальной опухолью нуждаются в дополнительной терапии. В связи с этим назрел вопрос выбора наилучшей системы оценки ответа опухоли на лечение, поскольку все применяемые на сегодняшний день в нашей стране способы не позволяют разделить больных на прогностические группы в зависимости от выраженности резидуальной опухоли. Необходим поиск дополнительных параметров резидуальной опухоли для дальнейшей индивидуализации прогноза.

Наибольшие сложности вызывает выбор тактики лекарственной терапии у больных ранним гормонозависимым РМЖ в силу выраженной гетерогенности

данных опухолей. Нет четких критериев благоприятного люминального А подтипа, нуждающегося в большинстве случаев только в гормонотерапии, и агрессивного люминального В, при котором необходимо назначение химиотерапии. В результате чего образуется обширная «серая» зона, когда трудно отнести опухоль к тому или иному подтипу, что вызывает большие разногласия в подходах к лечению, особенно в отсутствие доступа к мультигенным тестам. Таким образом, необходим поиск дополнительных инструментов для определения наилучшей тактики лечения. И одним из таких подходов может стать короткий «тестовый» курс предоперационной гормонотерапии.

Решение этих вопросов позволит оптимизировать тактику лечения больных первично операбельным раком молочной железы различных подтипов за счет индивидуализации подходов к проведению неоадьювантной лекарственной терапии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных ранними стадиями РМЖ различных подтипов за счет проведения неоадьювантной лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности неоадьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии (по частоте достижения пПР (RCB0) и RCB0+I, показателям БРВ и ОВ) у больных ранним тройным негативным (ТН) РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*.
2. Изучить факторы, предсказывающие достижение пПР (RCB0) в зависимости от наличия или отсутствия герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*.
3. Провести анализ факторов, влияющих на частоту рецидива и показатели БРВ у больных ТН РМЖ после проведения дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии, включая характеристики резидуальной

опухоли (оценка по RCB, динамика Ki67 и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ)).

4. Провести анализ факторов, предсказывающих эффективность неоадьювантной химиотерапии по частоте достижения пПР (RCB0) и RCB0+I у больных ранним Her2-позитивным РМЖ в зависимости от рецепторного статуса.

5. Оценить эффективность добавления карбоплатина к стандартным режимам химиотерапии по частоте достижения пПР (RCB0) и RCB0+I при нелюминальном Her2-позитивном РМЖ.

6. Оценить динамику уровней Ki67 и ИОЛ и их предиктивную значимость при проведении биопсии после 3-х недель неоадьювантной терапии у больных Her2-позитивным РМЖ в зависимости от рецепторного статуса.

7. Изучить характеристики резидуальной опухоли (RCB, динамика Ki67 и ИОЛ) после проведения неоадьювантной химиотерапии у больных Her2-позитивным раком и определить их прогностическую значимость.

8. Изучить изменение морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли в процессе проведения короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ в менопаузе и пременопаузе.

9. Изучить влияние различных клинических и морфологических факторов на снижение Ki67 в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ в менопаузе и пременопаузе.

10. Изучить влияние исходных клинико-морфологических факторов и динамики морфологических и иммуногистохимических показателей на риск развития рецидива у больных в менопаузе и пременопаузе.

11. Определить категории больных, которым тактика лечения может быть изменена на основании данных, полученных при проведении короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ в менопаузе и пременопаузе.

Научная новизна

На основании анализа однородной группы больных ранним ТН РМЖ, проведена оценка эффективности 8-недельного дозоинтенсивного платиносодержащего курса химиотерапии. Анализ включил 42 больные с мутациями в генах *BRCA1/2*. Впервые проведен поиск предиктивных факторов ответа на химиотерапию отдельно для больных BRCA-ассоциированным и спорадическим ТН РМЖ с включением таких параметров, как экспрессия рецепторов андрогенов и уровень ИОЛ. Впервые в России проведено изучение резидуальной опухоли по системе RCB. Показано, что эта система и при ранних стадиях позволяет классифицировать опухоли по группам риска. Изучение таких параметров резидуальной опухоли, как Ki67 и уровень ИОЛ, привносит дополнительную прогностическую информацию к классам RCB.

При Her2-позитивном раке впервые проведен поиск факторов, предсказывающих эффективность стандартной антрациклин/таксан содержащей химиотерапии отдельно для люминального и нелюминального подтипа. Изучалась роль добавления карбоплатина к стандартной химиотерапии при нелюминальном подтипе. Показана роль ИОЛ в качестве предиктора ответа на лечение. Впервые показана роль повторной биопсии после 3-х недель терапии в плане оценки динамики таких показателей как Ki67 и ИОЛ. Проведена оценка резидуальной опухоли по системе RCB. Показана дополнительная роль Ki67 в плане определения прогноза.

Таким образом, убедительно показано, что проведение неоадьювантной терапии при раннем ТН и Her2-позитивном РМЖ позволяет получить четкую прогностическую информацию и выделить группу больных для дополнительной адьювантной терапии.

При люминальном Her2-негативном подтипе РМЖ проведен анализ факторов, влияющих на снижение уровня Ki67 при проведении 2-х недельного курса гормонотерапии у больных в менопаузе и, что особенно важно, в пременопаузе. Впервые проведено изучение динамики таких показателей как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и ИОЛ в

процессе курса предоперационной гормонотерапии, показана их прогностическая значимость. Определены категории больных, тактика адъювантной терапии которым может быть изменена на основании данных, полученных при проведении курса предоперационной гормонотерапии.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного анализа можно сделать ряд практических выводов. Было показано, что исходные клинико-морфологические характеристики не влияют на риск развития рецидива при ранних стадиях ТН и Her2-позитивного РМЖ. В то же время данные, полученные после проведения НАХТ, позволяют получить четкую прогностическую информацию. Оценка резидуальной опухоли по системе RCB разделяет больных по группам риска. Изучение уровня ИОЛ и Ki67 в резидуальной опухоли позволяет выделить благоприятные и неблагоприятные в прогностическом отношении опухоли дополнительно к классам RCB. Таким образом, можно рекомендовать проведение оценки резидуальной опухоли по RCB, а также определение уровня ИОЛ и Ki67 в резидуальной опухоли для выделения категории больных высокого риска рецидива для дополнительной адъювантной терапии (капецитабин для ТН подтипа, T-DM1 для Her2-позитивного). Подчеркнем, что эти исследования не требуют никаких дополнительных затрат, лишь определенный навык патоморфолога.

Выбор тактики адъювантной лекарственной терапии при раннем люминальном Her2-негативном РМЖ является непростой задачей. Проведение короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных как в менопаузе, так и пременопаузе позволят получить информацию для индивидуализации выбора адъювантной терапии. Так, значимое снижение уровня Ki67 позволяет в большинстве случаев отказаться от проведения адъювантной химиотерапии. В то же время сохранение высокого уровня или повышение Ki67 в большинстве случаев требует включения химиотерапии в схемы адъювантной терапии и смены варианта гормонотерапии.

Данные результаты и рекомендации могут быть полезны для всех врачей, вовлеченных в лечение рака молочной железы.

Методы и методология исследования

В исследование включены данные 365 больных ранним РМЖ различных подтипов, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с 2010 по 2017 год. В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на 3 основные группы: группа тройного негативного рака (n=120), группа Her2-позитивного рака (n=71) и группа люминального Her2-негативного рака (n=174). Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были частота достижения RCB0 при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах, частота снижения Ki67 при люминальном Her2-негативном подтипе, а также ВБП и ОВ. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 44,2 месяца (диапазон 17,5-114,3).

Статистическая обработка результатов производилась с использованием программ IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение неoadьювантной лекарственной терапии является оптимальной стратегией лечения всех подтипов первично операбельного РМЖ.
2. При тройном негативном и Her2-позитивном подтипах первично операбельного РМЖ исходные клиничко-морфологические характеристики опухоли не влияют на частоту рецидива в отличие от объема и характеристик резидуальной опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии.
3. Оценку ответа опухоли на химиотерапию целесообразно проводить по современной системе RCB, что позволяет четко разделить больных на прогностические группы. Определение уровня Ki67 и динамики инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) в резидуальной опухоли

позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и выделить больных, нуждающихся в проведении дополнительной адъювантной терапии.

4. При ТН РМЖ возможна деэскалации объема НА терапии на счет проведения дозоинтенсивного платиносодержащего режима химиотерапии.

5. Различные клинико-морфологические признаки влияют на достижение пПР (RCB0) при ТН подтипе в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1/2* и при Her2-позитивном подтипе в зависимости от рецепторного статуса.

6. При люминальном Her2-негативном подтипе РМЖ у больных как в менопаузе так и в пременопаузе целесообразно начинать лечение с проведения короткого «тестового» курса гормонотерапии с целью определения динамики Ki67, РЭ и РП. Это дает возможность индивидуализировать тактику адъювантной лекарственной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования тщательно обработаны статистически, достоверность выводов не вызывает сомнений. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Апробация диссертации состоялась 28 мая 2019 года на совместной научной конференции отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), отделения хирургического №12 реконструктивной пластической онкохирургии, отделения хирургического №2 диагностики опухолей, отделения хирургического №5 опухолей молочных желез, отделения радиохимиотерапии, патологоанатомического отделения, отделения клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России».

Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.
НЕОАДЬЮВАНТНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Традиционно неoadьювантная (НА) системная терапия применялась в лечении местно-распространенного первично неоперабельного РМЖ, как единственно возможный вариант на первом этапе лечения с целью перевода опухоли в операбельное состояние и обеспечения возможности, в случае успеха системной терапии, выполнения хирургического вмешательства.

Однако, учитывая успехи адьювантной терапии, стали предприниматься попытки раннего, то есть предоперационного назначения системной терапии и при первично операбельном РМЖ (T1-3N0-1 стадии). Предполагалось, что это будет способствовать ранней элиминации микрометастазов и дальнейшему улучшению результатов лечения. В исследовании NSABP B-18 с участием 1523 больных 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме АС (доксорубицин в комбинации с циклофосфаном) назначались до или после хирургического вмешательства [9]. В результате, не было выявлено различий в частоте локорегионарных рецидивов, безрецидивной и общей выживаемости. Однако, органосохраняющую операцию удалось выполнить большему проценту больных, получавших неoadьювантную терапию чем тем, которые получали адьювантную терапию, разница составила 12%. Кроме того, больные в неoadьювантной группе чаще имели негативные подмышечные лимфатические узлы на момент операции по сравнению с группой адьювантной терапии.

В исследовании NSABP B-27 принимали участие 2411 больных, которые были разделены на 3 группы: 1) 4 курса неoadьювантной ХТ по схеме АС, затем операция, 2) 4 курса АС, затем 4 курса доцетаксела, затем операция и 3) 4 курса АС, затем операция, затем 4 курса доцетаксела [10]. Частота достижения пПР была увеличена вдвое при добавлении доцетаксела (с 13 до 26%, $p < 0,001$), однако это не привело к достоверному увеличению БРВ и ОВ. Интересно, что добавление

доцетаксела именно в неоадьювантном, а не в адьювантной режиме привело к достоверному увеличению БРВ у больных с частичной клинической регрессией после проведения 4 курсов АС (HR 0,71; $p=0,007$). На основании этих данных, в настоящее время наиболее оптимальным считается проведение всего запланированного курса неоадьювантной терапии до проведения хирургического вмешательства.

Еще одним интересным наблюдением исследований NSABP B-18 и B-27 была разница в выживаемости среди больных, рандомизированных в группы неоадьювантной или адьювантной терапии в зависимости от возраста. Была отмечена тенденция к лучшей БРВ и ОВ в группе неоадьювантной терапии у больных моложе 50 лет (HR 0,85, $p=0,09$ для БРВ и HR 0,81, $p=0,06$ для ОВ).

Итак, на основании вышеуказанных исследований общепринятым на сегодняшний момент является мнение о равной эффективности одного и того же режима ХТ, проводимого в неоадьювантном или адьювантном режимах. И основной целью НА терапии является увеличение частоты органосохраняющих операций или, как сейчас принято говорить, дезэскалация хирургического лечения. Однако, суждение о равной эффективности НА и адьювантной терапии представляется довольно спорным при критическом взгляде на вышеуказанные исследования. Во-первых, эти исследования проводились в 90-е годы прошлого века, когда еще не было разделения опухолей молочной железы на биологические подтипы, которые, как известно существенно отличаются по чувствительности к ХТ и выигрышу от нее. Можно предположить, что порядка 60% больных в этих исследованиях, как и в общей популяции, имели опухоли люминального подтипа. Кроме того, 70-75% больных не имели поражения регионарных лимфатических узлов на момент включения в исследования. То есть, уместно предположить, что большинство больных в этих исследованиях либо не нуждались в проведении ХТ вообще, либо имели минимальный выигрыш от ее назначения. Были и другие ограничения: так, в исследовании NSABP B-27 все больные получали тамоксифен одновременно с ХТ, что, как известно, может снижать ее эффективность. Кроме того, определением пПР было отсутствие инвазивной опухоли только в молочной

железе, в то время как сейчас считается, что это отсутствие инвазивной опухоли как в молочной железе, так и регионарных лимфатических узлах. Все это, без сомнения, не могло не повлиять на результаты и, чтобы с современных позиций судить о равной или различной эффективности НА и адъювантной терапии, нужны новые исследования на отдельных подтипах РМЖ с применением наиболее эффективных режимов терапии. Однако, такие исследования требуют огромных затрат, большого количества больных, длительного времени наблюдения и вряд ли будут проведены. Тем более, что НА терапия уже признана стандартом при лечении больных ранними стадиями РМЖ таких агрессивных подтипов, как тройной негативный и Her2-позитивный. Почему же это произошло в отсутствие данных о лучшей выживаемости? Тому есть ряд объяснений.

Серьезным преимуществом НА терапии является возможность оценки эффективности терапии в процессе лечения *in vivo*, в отличие от адъювантной терапии, которая проводится «вслепую», когда у больной уже нет клинически определяемой опухоли. Следовательно, мы не можем высказаться о том, принесла ли адъювантная терапия ожидаемую пользу. А вот достижение пПР после проведения НА терапии является строгим прогностическим маркером. В исследовании NSABP B-18 было показано, что достижение пПР приводит к увеличению как БРВ (HR 0,47, $p=0,0001$) так и ОВ (HR 0,32, $p=0,0001$).

Важным наблюдением неoadъювантных исследований является разная частота достижения пПР в зависимости от подтипа РМЖ, что является серьезным подтверждением различной чувствительности к ХТ в зависимости от подтипа. Более того, было показано, что достижение пПР имеет и разную прогностическую ценность от подтипа к подтипу. Так проведение антрациклин/таксансодержащей ХТ приводило к достижению пПР при базальноподобном подтипе в 56% случаев, при Her2-позитивном подтипе в 50% случаев, при люминальном В в 11% случаев и всего 3% при люминальном А подтипе [11]. Таким образом, можно сделать вывод, что частота пПР наибольшая при агрессивных, быстро пролиферирующих подтипах (тройной негативный, Her2-позитивный, люминальный В) и при этих же подтипах достижение пПР имеет наибольшее прогностическое значение [12].

Итак, очень важным достижением НА терапии является возможность разделения больных на прогностические группы в зависимости от наличия или отсутствия пПР. Конечно, логичным представляется проведение дополнительной терапии в случае наличия резидуальной опухоли. И этот подход уже применяется. Так, в исследовании CREATE-X было показано, что у больных Her2-негативным РМЖ с резидуальной опухолью после НА ХТ с включением антрациклинов и таксанов, проведение 6-8 курсов адъювантной ХТ капецитабином привело к достоверному увеличению БРВ (HR 0,70, p=0,01) и ОВ (HR 0,59, p=0,01) [13]. Основным эффектом был отмечен у больных тройным негативным подтипом (HR в отношении БРВ 0,58 по сравнению с 0,81 при люминальном подтипе). Это исследование подвергалось критике со стороны ведущих экспертов в области лечения РМЖ, в первую очередь в связи с тем, что проводилось на азиатской популяции больных, которые, как известно, чрезвычайно чувствительны к производным фторпиримидинов. Справедливости ради надо сказать, что это не первое исследование, продемонстрировавшее эффективность добавления капецитабина к стандартной антрациклин-таксан содержащей ХТ при РМЖ. Так, в мета-анализе 2-х исследований, включивших более 4 тысяч больных, добавление капецитабина к антрациклин-таксансодержащей адъювантной ХТ привело к увеличению БРВ (HR 0,83, p=0,027) и ОВ (HR 0,71, p=0,002) [14]. Подгрупповой анализ показал, что добавление капецитабина увеличивает БРВ при тройном негативном подтипе (HR 0,71, p=0,028), опухолях, отрицательных по рецепторам гормонов (HR 0,73, p=0,017) и при Her2-негативном подтипе (HR=0,81, p=0,034), что согласуется с результатами исследования CREATE-X. На основании этих результатов, а также учитывая низкую токсичность, адъювантное применение капецитабина при наличии резидуальной опухоли после НА терапии уже внесено в ряд рекомендаций, в том числе отечественных, по лечению РМЖ [15].

Правильность этого подхода подтвердили опубликованные в декабре 2018 года результаты исследования KATHERINE [16]. В исследовании приняли участие 1486 больных ранним Her2-позитивным РМЖ, получавшие НА терапию антрациклинами и/или таксанами с трастузумабом и не достигшие пПР, то есть

имевшие резидуальную опухоль. Далее они рандомизировались на продолжение стандартной терапии трастузумабом или терапию T-DM1. Результаты превзошли ожидания. Промежуточный анализ показал значимое увеличение 3-летней выживаемости без инвазивного рака при назначении 14 курсов T-DM1 по сравнению с контрольной группой, 88,3% против 77% соответственно или снижение относительного риска прогрессирования на 50% (HR 0,50; $p < 0,001$).

Надо отметить, что в настоящий момент проводится ряд исследований по изучению адьювантного использования различных препаратов у больных с резидуальной опухолью после проведения НА терапии: капецитабина, препаратов платины, пембролизумаба у больных ТН РМЖ, олапариба у больных BRCA-ассоциированным раком, палбоциклиба при гормонозависимом раке.

Но наиболее интересным и перспективным представляется использование адьювантной таргетной терапии на основании изучения резидуальной опухоли. И это еще одна возможность НА подхода, то есть изучение опухоли в процессе лечения с помощью интервальных биопсий с целью поиска предиктивных маркеров эффективности того или иного варианта терапии. Изучение молекулярных путей, активированных в резидуальной опухоли, может пролить свет на механизмы резистентности к терапии и определить возможные пути их преодоления.

Кроме того, использование НА подхода позволяет быстро тестировать и внедрять в практику новые препараты или режимы терапии. В отличие от адьювантной терапии, когда требуются тысячи больных и годы наблюдения для того, чтобы определить преимущество одного режима над другим, при проведении НА терапии показать отличия в эффективности возможно за несколько месяцев и всего на нескольких десятках больных. В связи с этим FDA назвала пПР суррогатным маркером эффективности, который может использоваться для ускоренного одобрения новых препаратов [17]. В 2014 году эти рекомендации были обновлены с формулировкой, что, одобрение в НА режиме должно быть сопряжено с демонстрацией выигрыша в БРВ в будущих исследованиях. Это произошло в связи с выходом в 2014 году анализа CTNeoBC,

который включил результаты 12 исследований и около 12 тысяч больных [18]. Итогом этого анализа были несколько важных выводов, касающихся НА исследований. Во-первых, была убедительно показана связь между достижением пПР и отдаленными результатами выживаемости у больных агрессивными подтипами РМЖ. Во-вторых, было подтверждено, что наиболее оптимальным определением пПР является отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и негативные лимфатические узлы ($ypT0/is\ ypN0$ or $ypT0\ ypN0$), так как наличие протокового рака *in situ* в молочной железе не влияло на отдаленные результаты лечения. И, наконец, наиболее разочаровывающим результатом этого анализа была невозможность демонстрации пПР как суррогатного маркера выживаемости на исследовательском уровне, в отличие от индивидуального. Иными словами, у больной с достигнутой пПР выживаемость будет лучше, чем у больной с резидуальной опухолью независимо от режима терапии. При этом, даже если один режим показывает преимущество над другим в частоте достижения пПР, это не приводит к увеличению выживаемости. Это повлекло за собой большую полемику в плане правомочности использования пПР для быстрого одобрения новых препаратов. Однако, важно внимательно рассмотреть, почему анализ CTNeoBC не смог продемонстрировать, что пПР является суррогатным маркером выживаемости, чтобы избежать поспешных выводов. Во-первых, снова приходится констатировать, что в проанализированных исследованиях не было разделения больных на подтипы, то есть большую часть составила группа гормонозависимых низко чувствительных к ХТ опухолей. Скажем, 33%, то есть треть больных этого анализа, лечилась в рамках исследований NSABP B-18 и B-27, о недостатках которых говорилось выше. Статус экспрессии Her2 определялся только в 4-х (из 12!) исследованиях. И только в 3-х исследованиях при Her2-позитивном подтипе назначался трастузумаб. То есть подходы к лечению по большей части не соответствовали современным стандартам. В исследованиях использовались разные критерии определения пПР и частота ее достижения была очень низкой. Так частота пПР составила 22% для $ypT0/is$, 18% для $ypT0/is\ ypN0$, и 13% для $ypT0\ ypN0$. Эти цифры далеки от частоты

достижения пПР при современных режимах ХТ, особенно при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах. Следовательно, только исследования на однородных группах больных с применением современных высокоэффективных режимов терапии с большим выигрышем в пПР могут установить действительную связь между достижением пПР и выживаемостью на исследовательском уровне. И сегодня отказываться от этого, пусть не безупречного, маркера эффективности мы не в праве, чтобы не лишать больных новых эффективных препаратов и режимов терапии в ожидании результатов адъювантных исследований.

Говоря о недостатках НА подхода, надо отметить в первую очередь несколько большую частоту локорегионарных рецидивов (ЛРР) при проведении органосохраняющих операций после НА терапии. Так, в мета-анализе ранних исследований (набор между 1983 и 2002 годом), частота ЛРР за 10 лет у больных получавших НА терапию составила 21,4% против 15,9% у больных, получавших адъювантную терапию ($p=0,0001$), что однако не привело к ухудшению БРВ и ОВ [19]. Надо отметить, что наибольший вклад в увеличение частоты ЛРР внесли два исследования, в которых выполнение хирургического вмешательства было необязательным при хорошем ответе на НА терапию. Можно предположить, что при современных техниках обследования и разметки опухоли в молочной железе, тщательном морфологическом исследовании операционного материала, адекватном выполнении радиотерапии, частота ЛРР при органосохраняющих операциях после НА терапии будет не выше, чем при проведении адъювантной терапии.

Другим потенциальным недостатком НА терапии является невозможность точного стадирования. При выполнении на первом этапе лечения хирургического вмешательства, мы точно знаем размер и количество опухолевых образований в молочной железе, наличие и количество пораженных лимфатических узлов. Оценка же распространенности опухолевого процесса перед НА терапией проводится только на основании клинического осмотра, рентгенологического и ультразвуковых исследований, пункции подозрительных на наличие метастазов регионарных лимфоузлов. Это может привести к занижению или завышению

реальной стадии заболевания и, в итоге, к излишнему или, наоборот, недостаточному объему лечения. Поэтому необходимо стремиться к как можно более тщательному стадированию до проведения НА терапии. В то же время стоит отметить, что в последние годы мы говорим о большей значимости биологического подтипа заболевания, а не его распространенности. Кроме того, достижение или не достижение пПР после НА терапии может иметь более важное прогностическое значение, чем стадия заболевания.

Неoadьювантная терапия в лечении ТН РМЖ

ТН РМЖ составляет 15-20% всех опухолей молочной железы. Он характеризуется отсутствием экспрессии РЭ и РП, а также отсутствием гиперэкспрессии Her2, в результате чего, единственным возможным методом лечения данного подтипа является ХТ. С молекулярной точки зрения ТН РМЖ отличается большой гетерогенностью. По результатам генетического анализа опухолей, расцененных по ИГХ как тройные негативные, порядка 70-80% являются базально-подобными, в то время как остальные 20-30% могут относиться к люминальным, Her2 обогащенному, normal-like, claudin-low подтипам [20]. Другими авторами предложена классификация из 6-ти подтипов ТН РМЖ, включающая 2 базально-подобных, 2 мезенхимальных, иммуномодуляторный и люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов, которые могут отличаться по прогнозу и чувствительности к терапии [21]. Пока, в силу трудоемкости определения и отсутствия специальных подходов к лечению, эти классификации не приобрели практического значения, и сегодня принадлежность к ТН подтипу РМЖ определяется иммуногистохимически по отсутствию экспрессии РЭ, РП и Her2.

В целом надо сказать, что данный подтип с одной стороны характеризуется высокой чувствительностью к ХТ, с другой — агрессивным течением и большой частотой рецидивов в ранние годы после окончания радикального лечения. Больные, страдающие ТН РМЖ, имеют наибольший риск прогрессирования и смерти по сравнению с другими подтипами [22]. Чаще ТН РМЖ встречается у

женщины молодого возраста и этот подтип составляет наибольшую часть BRCA1 ассоциированных опухолей.

Принимая во внимание неблагоприятное течение ТН РМЖ, только больным с T1aN0M0, то есть с опухолями менее 5 мм не показано проведение адъювантной системной терапии. Как уже говорилось, при данном подтипе наблюдается высокая частота достижения пПР, что имеет большое прогностическое значение. Так, в исследовании Liedtke с соавт., было показано, что при достижении пПР больные ТН РМЖ имеют очень высокие показатели выживаемости, сопоставимые с другими подтипами [23]. Однако, при наличии резидуальной опухоли, выживаемость больных ТН подтипом была значительно ниже, чем при других подтипах также с наличием резидуальной опухоли.

Высокая чувствительность ТН РМЖ к ХТ, возможность получения важной прогностической информации и отбора больных, в случае недостижения пПР, для дополнительной терапии капецитабином, сделали НА подход стандартом лечения данного подтипа уже при ранних стадиях. Причем некоторые эксперты рекомендуют начинать лечение больных ТН подтипом с НА терапии при опухолях >1 см [24]. Основой современной ХТ при ТН РМЖ являются последовательные антрациклин- и таксансодержащие режимы. Частота достижения пПР при них составляет порядка 30% (таблица 1). То есть около 70% больных с резидуальной опухолью могут иметь крайне неблагоприятный прогноз. Это говорит о необходимости поиска новых эффективных режимов НА терапии при ТН РМЖ. И такие попытки неоднократно предпринимались.

Одной из возможностей использования таргетной терапии при ТН РМЖ рассматривалось применение бевацизумаба. В исследованиях Gepar-Quinto и ARTemis было показано, что добавление бевацизумаба к антрациклин/таксансодержащей ХТ увеличивает частоту пПР, в первую очередь, при ТН подтипе [32; 33]. В то время как исследование NSABP B-40 продемонстрировало обратные результаты, то есть частота пПР при добавлении бевацизумаба повышалась как раз у больных с гормонозависимыми опухолями [34].

Таблица 1 — Эффективность антрациклин/таксан содержащей неоадьювантной ХТ у больных ТН РМЖ

Автор	Количество больных, n	Режим ХТ	пПР, %
Liedtke C. (2008) [23]	255	TFAC/TFEC	28
Darb-Esfahani S. (2009) [25] Geparduo	33	ADOC/ AC-DOC	22,4
Rouzier R. (2005) [26]	22	Tax 80 мг/м ² 12 недель → 4 x FAC	45
Wang S. [27]	21	A + T	38
Guarneri V. [28]	317	FAC/FEC/AT	22,4
Rojas K. (2013)[29]	165	AC→Tax	20,6
von Minckwitz G. (2012) [30]	911	A/A + T	35,8
Iwata H. (2011) [31]	30	DOC → FEC	48
<p>A — антрациклины; AC — доксорубин, циклофосфан; FAC — 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан; FEC — 5-фторурацил, эпирубин, циклофосфан; TFAC — паклитаксел/доцетаксел, 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан; T — паклитаксел/доцетаксел; TFEC — паклитаксел/доцетаксел, 5-фторурацил, эпирубин, циклофосфан; ADOC — доксорубин, доцетаксел; DOC — доцетаксел; Tax — паклитаксел</p>			

Кроме того, в Gepar-Quinto, повышение частоты пПР не транслировалось в увеличение выживаемости, что согласуется с результатами исследования BEATRICE, где добавление бевацизумаба к адьювантной ХТ не привело к увеличению выживаемости у больных с ТН РМЖ [35]. Результаты этих исследований не позволили бевацизумабу войти в стандарты НА терапии при ТН РМЖ.

Также изучалась роль добавления дополнительных химиопрепаратов к стандартной антрациклин/таксансодержащей ХТ. В исследовании NSABP B-40 было показано, что такие препараты как капецитабин или гемцитабин в дополнение к доцетакселу, за которым следуют 4 курса AC, не приводит к увеличению частоты пПР [34].

Особое внимание при лечении ТН опухолей, учитывая их схожесть с BRCA — ассоциированными опухолями заслуживают препараты платины. В ряде работ было показано, что добавление карбоплатина к антрациклин/таксансодержащей ХТ значительно увеличивает частоту пПР (таблица 2). Частота достижения пПР, определяемая как отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и негативные лимфатические узлы (ypT0/isN0), превысила 50%.

Таблица 2 — Антрациклин/таксан содержащая НА терапия в комбинации с кароплатином ТН РМЖ

Автор	Количество больных, n	Режим ХТ	пПР	p
Alba E. (2012) [36] GEICAM 2006/03	94	4EC → 4DOC 4EC → 4 DOC+Carbo	35% 30% (ypT0)	0,61
Ando M. (2014) [37]	75	Tax 80 мг/м ² → 4 FEC Tax 80 мг/м ² + Carbo → 4 FEC	26,3% 61,2% (ypT0)	0,003
von Minckwitz G. (2014) [38] Geparsixto	315	Tax 80 мг/м ² + NPLD 18 недель Tax 80 мг/м ² + NPLD + Carbo AUC2 18 недель	36,9% 53,2% (ypT0N0)	0,005
Sikov W.M. (2014) [39] CALGB 40603	443	Tax 80 мг/м ² → 4 ddAC Tax 80 мг/м ² + Carbo → 4 ddAC	41% 54% (ypT0/is)	0,0029
AC — доксорубин, циклофосфан; EC — эпирубин, циклофосфан; FEC — 5-фторурацил, эпирубин, циклофосфан; DOC — доцетаксел; Tax — паклитаксел, Carbo карбоплатин; NPLD — непегилированный липосомальный доксорубин; dd — дозоинтенсивная терапия (каждые 2 недели)				

Вопрос о том, транслируется ли повышение частоты пПР при добавлении карбоплатина в увеличение выживаемости, остается открытым. В то время как в исследовании Geparsixto было показано увеличение БРВ в группе с карбоплатином (85,8 против 76,1%, HR 0,56, p=0,035) [40], исследование CALGB

40603 это не подтвердило (76 против 71%, HR 0,84, p=0,36) [41]. Возможно, это связано с различными режимами введения карбоплатина (еженедельный в Geparsixto и трехнедельный в CALGB 40603), или отсутствием алкилирующего агента (циклофосфана) в Geparsixto. Также, следует отметить, что эти исследования не обладали достаточной статистической мощностью для выявления значимых различий в выживаемости.

В настоящее время карбоплатин не входит в стандарты терапии ТН РМЖ согласно основным рекомендациям в силу отсутствия убедительных данных об увеличении выживаемости. Однако, ряд экспертов включает его в схемы лечения в дополнение к антрациклин/таксансодержащим режимам ХТ у больных с опухолями высокого риска [42].

Дисфункция BRCA и чувствительность к платиносодержащей ХТ

60-80% опухолей, возникающих при наследственных *BRCA1* мутациях, имеют ТН фенотип [43]. *BRCA1* мутации находят примерно у 29% евреев Ашкенази с ТН РМЖ [44], у 20% больных ТН РМЖ молодого возраста или с отягощенной наследственностью [45], и у 8-20% больных ТН РМЖ независимо от возраста и семейной истории [46-51]. Герминальные мутации в гене *BRCA2* реже ассоциированы с ТН РМЖ, их обнаруживают в 4-9% случаев [44; 46]. В генах *BRCA1/2* идентифицировано более 2000 мутаций [53]. Для славянской этнической группы определен ряд характерных мутаций *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 4153delA, T300G), возникновение которых приводит к развитию РМЖ [54; 55].

BRCA1 является геном-супрессором, роль которого связана с подавлением опухолевого роста и поддержанием стабильности генома. Главной функцией белка *BRCA1* является регуляция восстановления двунитевых разрывов ДНК посредством механизма гомологичной рекомбинации [56].

В первую очередь функция гена *BRCA1* может нарушаться при наследственных мутациях. Однако, помимо герминальных мутаций возможно развитие *BRCA1* дисфункции, к которой относится снижение экспрессии мРНК *BRCA1*, а также мутации в генах *TP53* и *PTEN*. К снижению экспрессии мРНК

BRCA1 могут приводить спорадические мутации в гене *BRCA1*, метилирование промоторного участка гена *BRCA1*, а также гиперэкспрессия мРНК ID4, обратного регулятора *BRCA1* [57].

В результате дефицита гомологичной рекомбинации опухолевые клетки становятся чрезвычайно чувствительными к препаратам, повреждающим ДНК, в частности к препаратам платины. Таким образом, определение BRCA1 дисфункции может позволить выделить опухоли, высокочувствительные к платиносодержащим режимам ХТ.

До недавнего времени данные об эффективности различных режимов ХТ у больных с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2* ограничивались отдельными зачастую противоречивыми наблюдениями на нескольких больных. Лишь в последние годы стали появляться исследования, посвященные целенаправленно этой категории больных, либо как запланированные подгрупповые анализы. Данные последних исследований суммированы в таблице 3. Обращает на себя внимание высокая частота достижения пПР, порядка 60%, независимо от схемы ХТ (с платиной и без, с антрациклинами и без), что может свидетельствовать о высокой чувствительности BRCA-ассоциированных опухолей к любой терапии.

Таблица 3 — Эффективность различных НА режимов у больных BRCA-ассоциированным РМЖ

Автор	Режим ХТ	Число больных пПР	
		<i>BRCA1/2+</i>	<i>BRCA1/2-</i>
Paluch-Shimon et al. 2016 [58]	<i>dd* АС, затем паклитаксел еженед.</i>	n=37 61%	n=43 39%
Byrski et al., 2014 [59]	<i>Цисплатин 75 мг/м², 4 курса</i>	n=82 61%	
Sharma et al., 2016 [60]	<i>Доцетаксел + карбоплатин, 6 курсов</i>	n=30 59%	n=160 56%
von Minckwitz G. et al., 2014 [38]	<i>Бевацизумаб + паклитаксел + липосомальный доксорубицин + карбо, 18 недель</i>	n=50 61,5%	n=241 50,8%
*dose dense			

Роль дозоинтенсивных режимов в лечении ТН РМЖ

Одним из возможных путей повышения эффективности терапии ТН РМЖ является интенсификация режимов ХТ. В первую очередь речь идет об уменьшении интервалов между введениями цитостатиков, то есть «уплотнении» дозы. Предполагается, что этот подход может быть особенно эффективен именно при ТН быстропролиферирующем подтипе РМЖ. В мета-анализе EBC-TCG было показано, что проведение адъювантной дозоинтенсивной ХТ (1 раз в 2 недели) по сравнению с теми же схемами, но 1 раз в 3 недели, снижает риск прогрессирования при рецептороотрицательных опухолях на 4,7% против 3,1% при рецептороположительных [61].

Особое место занимает вопрос о режимах введения паклитаксела при ТН РМЖ. В исследовании Green с соавт. [62], изучалась эффективность неoadъювантной терапии паклитакселом еженедельно и каждые 3 недели с последующим назначением 4 курсов FAC каждые 3 недели. Еженедельный режим введения паклитаксела привел к большей частоте достижения пПР (28,2 против 15,7%; $p=0,02$). Частота пПР была выше при рецептороотрицательных опухолях, чем при рецептороположительных ($p=0,007$). В адъювантном исследовании III фазы E1199 с медианой наблюдения более 12 лет больные после 4 курсов AC получали доцетаксел или паклитаксела 1 раз в 3 недели или еженедельно. Было показано улучшение отдаленных результатов лечения при еженедельном назначении паклитаксела, особенно у больных ТН подтипом РМЖ (HR 0,69; $p=0,010$ для БРВ и HR 0,69; $p=0,019$ для ОВ) [63].

В небольших исследованиях II фазы изучалась эффективность дозоинтенсивной неoadъювантной ХТ, в которой использовались препараты платины. Так, в исследовании Torrisi R. с соавт. (2008) с участием 30 больных местно-распространенным ТН РМЖ частота достижения пПР составила 40% при проведении 4 курсов предоперационной ХТ эпирубицином (25 мг/м^2) 1,2 дни, цисплатином (60 мг/м^2) 1 день и 5-фторурацилом (200 мг/м^2) 1-21 дни с последующим назначением 3 курсов лечения паклитакселом (90 мг/м^2) 1,8,15 дни каждые 28 дней [64].

В исследовании Frasci с соавт. (2009) у больных ТН РМЖ проводилась дозоинтенсивная неoadъювантная терапия по схеме: цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 50 мг/м², паклитаксел 120 мг/м² еженедельно 8 введений с поддержкой ГКСФ [65]. В исследование были включены 74 пациентки с опухолями T2-3N0-1M0, при T>3 см. Частота достижения пПР оказалась очень высокой и составила 62%. Медиана времени наблюдения составила 41 месяц (3-119 месяцев). 5-летняя БРВ для группы пациентов, достигших пПР, составила 90%, для больных с резидуальной опухолью — 56%.

Таким образом, чрезвычайно актуальным представляется изучение новых дозоинтенсивных режимов неoadъювантной ХТ, а также определение места препаратов платины при спорадическом и наследственном ТН РМЖ.

Неoadъювантная терапия в лечении Her2-позитивного РМЖ

РМЖ с гиперэкспрессией Her2 составляет порядка 20-30% среди всех подтипов. Как и ТН подтип, Her2-позитивный подтип характеризуется высокой пролиферативной активностью и агрессивным течением. С молекулярной точки зрения различают как минимум 2 основных подтипа с гиперэкспрессией Her2 (Her2-обогащенный и люминальный В), которые могут отличаться по прогнозу и чувствительности к терапии. С клинической точки зрения к Her2-обогащенному подтипу можно отнести большинство Her2-позитивных опухолей, отрицательных по РЭ и РП. К люминальному В подтипу формально относят Her2-позитивные опухоли, положительные по РЭ и/или РП. Хотя, при молекулярном анализе гормонозависимые Her2-позитивные опухоли практически равномерно подразделяются на 4 подтипа: Her2 обогащенный (33%), люминальный А (30%), люминальный В (15%) и normal-like (21%). Гормонозависимые опухоли составляют примерно половину всех Her2-позитивных опухолей (56%) [66].

Как уже упоминалось, частота достижения пПР при Her2-позитивных опухолях высока и существенным образом коррелирует с отдаленными результатами лечения, особенно при рецептороотрицательных опухолях. Так, в анализе CTNeoBC было показано, что при достижении пПР HR в отношении БРВ

при рецептороотрицательных опухолях составляет 0,25, в то время как при рецептороположительных — 0,58 [18].

Анти-Her2 терапия является неотъемлемой составляющей НА терапии Her2-позитивного РМЖ. В исследовании III фазы NOAH, включавшем 235 больных, было показано, что добавление трастузумаба к неоадьювантной терапии с включением антрациклинов, таксанов и CMF у больных местно-распространенным РМЖ увеличивает частоту достижения пПР в молочной железе и лимфоузлах с 19% до 38% ($p=0,001$) [67]. Это привело к существенному улучшению отдаленных результатов лечения. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с трастузумабом составила 58%, без трастузумаба — 43% (HR 0,64, $p=0,016$), 5-летняя ОВ — 74% и 63% соответственно (HR 0,66, $p=0,055$).

В настоящее время стандартными НА режимами являются последовательные антрациклин/таксансодержащие режимы, где ко второму, таксановому этапу добавляется трастузумаб, либо безантрациклиновый режим ТСН (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). В исследовании III фазы GeparQuattro, частота достижения пПР при проведении ХТ по схеме 4 курса ЕС, затем 4 курса доцетаксела с трастузумабом у 146 больных Her2-позитивным раком составила 32,9% [68].

Последующие попытки увеличения частоты пПР при Her2-позитивных опухолях связаны с добавлением к стандартным схемам лечения второго анти-Her2 направленного препарата, а именно лапатиниба или пертузумаба. Лапатиниб — это двойной обратимый низкомолекулярный тирозинкиназный ингибитор EGFR и Her2, пертузумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, которое связывается с димеризационным доменом II Her2 рецептора, препятствуя его димеризации с другими членами семейства ErbB, в том числе EGFR, Her3 и Her4, и дальнейшей активации.

Двойная анти-Her2 блокада трастузумабом и лапатинибом в неоадьювантной терапии изучалась в нескольких исследованиях. В исследовании III фазы NeoALTTO, с участием 455 больных, добавление лапатиниба к комбинации

трастузумаба и паклитаксела привело к увеличению частоты пПР с 27,6% до 46,8% ($p=0,0007$) [69]. Трехлетние бессобытийная и общая выживаемость были выше в группе лапатиниба и трастузумаба по сравнению с группой трастузумаба, 84% и 76% (HR 0,78, $p=0,33$) и 95% и 90% (HR 0,62, $p=0,19$) соответственно, однако различия не достигли статистической значимости [70]. Справедливости ради надо отметить, что исследование не обладало достаточной статистической силой для выявления значимых различий в выживаемости.

Исследование NeoALLTO одним из первых показало, что частота достижения пПР и ее влияние на выживаемость существенно различаются при Her2-позитивных гормонозависимых опухолях и опухолях, отрицательных по рецепторному статусу. Так, при рецептороотрицательных опухолях частота пПР в комбинированной группе составила 61,3% по сравнению с 36,5% в группой трастузумаба ($p=0,002$). При гормонозависимых опухолях добавление лапатиниба также приводило к значимому увеличению пПР — 41,6% против 22,7% ($p=0,013$), однако частота ее достижения была существенно ниже. Была продемонстрирована связь между пПР и выживаемостью, однако различия были значимы только при рецептороотрицательных опухолях. То есть, как уже было сказано, достижение пПР имеет разное прогностическое значение в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Становится очевидным, что Her2-позитивные гормонозависимые опухоли и Her2-позитивные опухоли с отрицательными рецепторами стероидных гормонов являются самостоятельными заболеваниями с различной чувствительностью к терапии и прогнозом, дальнейшие клинические исследования для них необходимо планировать отдельно.

Несколько разочаровывающими в свете исследования NeoALTTO выглядят результаты адъювантного исследования ALTTO, где к стандартной антрациклин- и таксансодержащей ХТ добавлялись трастузумаб или трастузумаб в сочетании с лапатинибом. Была продемонстрирована тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости в группе с лапатинибом, которая была статистически не значима (HR 0,84, $p=0,048$) [71]. Однако вряд ли корректно сравнивать напрямую эти два исследования. В ALTTO была более благоприятная с точки зрения прогноза

популяция больных (больше больных без поражения лимфоузлов и больше гормонозависимых опухолей). Выживаемость оказалась выше, чем ожидалась во всех группах. Так, к моменту анализа, вместо ожидаемых 850 событий, наблюдалось всего 555. И, наконец, частота пПР в NeoALTTO оценивалась до того, как больные получали антрациклины, которые, как известно, высоко эффективны при Her2-позитивном раке. Неожиданные результаты ALTTO в очередной раз поставили вопрос о возможности использования пПР в качестве суррогатного маркера эффективности. Однако, надо понимать, что связь между пПР и выживаемостью не является линейной. Кроме того, как уже упоминалось, достижение пПР не является прогностически значимым для всех категорий больных, в частности для гормонозависимых опухолей. Более того, если внимательно проанализировать результаты выживаемости, полученные в ALTTO, они не будут столь уж неожиданными в свете неоадьювантных исследований с лапатинибом. Так, анализ 5 исследований, в которых изучалась эффективность добавления лапатиниба к различным режимам неоадьювантной ХТ в сочетании с трастузумабом, показал средний выигрыш в частоте пПР 13% [72]. На основании мета-анализа FDA, HR в отношении БРВ для больных Her2-позитивными опухолями при увеличении частоты пПР на 13% должен составить 0,88, что практически совпадает с результатами ALTTO по БРВ (HR 0,84). Таким образом, можно сказать, результаты ALTTO на самом деле поддерживают предиктивное значение пПР в отношении БРВ.

В исследованиях NeoSphere и TRYPHAENA исследовалась значимость двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в неоадьювантном режиме. В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к терапии доцетакселом и трастузумабом приводит к увеличению частоты пПР в молочной железе и лимфоузлах с 21,5 до 39,3% (HR 0,55, $p=0,0072$) [73]. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с рецептороотрицательными опухолями — 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом (пПР в молочной железе) против 26 и 20% при гормонозависимых опухолях, соответственно. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП)

в группе двойной анти-Her2 блокады составила 86% против 81% в группе с трастузумабом (HR 0,69) [74].

В исследовании NeoSphere больные до операции получали терапию таксанами в комбинации с анти-Her2 направленными препаратами, в послеоперационном периоде им проводилась дополнительно терапия антрациклинами. Такой подход в настоящее время не является стандартным, считается, что весь запланированный объем терапии должен быть проведен на дооперационном этапе. В связи с этим было инициировано исследование TRYRNAENA, в котором изучалась общая и кардиологическая безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [75]. Было показано, что частота побочных явлений не различалась значимо между группами и определялась в первую очередь токсичностью проводимой ХТ. Частота пПР существенно не различалась между группами и была достаточно высока — от 54,7% до 63,6%. В соответствии с результатами других исследований, наибольшая частота пПР наблюдалась у больных рецептороотрицательными опухолями. Так, в группе двойной анти-Her2 блокады в сочетании с доцетакселом и карбоплатином частота пПР в молочной железе составила 81,1%. На основании этих исследований, а также существенного увеличения медианы БРВ и ОВ при добавлении пертузумаба к терапии таксанами и трастузумабом при метастатическом Her2-позитивном РМЖ в исследовании CLEOPATRA, в 2013 году пертузумаб получил ускоренное одобрение от FDA для использования в неoadъювантной терапии.

В свете вызвавших большой резонанс результатов исследования ALTTO с особым интересом ожидалось результаты адъювантного исследования APHINITY, где изучалась эффективность добавления пертузумаба к стандартной терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом. Они были озвучены в 2017 году. Оказалось, что добавление пертузумаба приводит к очень небольшому, однако значимому выигрышу в выживаемости. Так 3-летняя выживаемость без инвазивного рака в группе с пертузумабом составила 94,1% против 93,2% в

группе плацебо (HR 0,81; $p=0,045$) [76]. То есть, это исследование косвенно подтвердило прогностическую значимость пПР в отношении отдаленных результатов лечения.

Говоря о возможностях использования двойной анти-Her2 блокады в НА терапии, приходится констатировать ее высокую стоимость, а в случае с лапатинибом и достаточно высокую токсичность, что делает ее малодоступной для большинства больных. Кроме того, антрациклин-таксансодержащие режимы ХТ, которые изучались в исследовании TRYPHAENA (3 курса FEC, затем 3 курса доцетаксела) не являются стандартными в настоящее время. И вопрос о том, будет ли пертузумаб увеличивать частоту пПР и выживаемость при добавлении к общепринятым в настоящий момент режимам остается открытым. Так, в одноцентровом ретроспективном анализе, 80 больных Her2-позитивным раком получали НА терапию по схемам 4 AC, затем 4 доцетаксела с трастузумабом +/- пертузумаб. Оказалось, что добавление пертузумаба приводит к увеличению частоты пПР (64,5 против 41,2%), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,39$) [77].

Кроме того, с учетом результатов исследования APHINITY, которые показали, что больные без поражения регионарных лимфатических узлов, а также с гормонозависимыми опухолями не выигрывают от добавления пертузумаба к адьювантной терапии трастузумабом в течение 1 года, возникает вопрос — а будет ли польза от 4-6 введений пертузумаба таким больным в неоадьювантом режиме?

Как альтернатива двойной анти-Her2 блокаде, для увеличения частоты пПР может рассматриваться добавление препаратов платины к стандартным антрациклин/таксан содержащим режимам с трастузумабом. В предклинических исследованиях был показан строгий синергичный эффект между трастузумабом и комбинацией таксанов и карбоплатина [78]. В рандомизированном исследовании 3 фазы было показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу и трастузумабу в качестве первой линии терапии метастатического Her2-позитивного РМЖ приводит к увеличению медианы времени до

прогрессирования с 7,6 до 13,8 месяцев (HR 0,55, $p=0,005$) [79]. Более того, наблюдалась тенденция к улучшению и продолжительности жизни, 42,1 месяц в группе с карбоплатином по сравнению с 30,6 месяцами в группе без карбоплатина ($p=0,11$) [80]. Однако, эти данные не были подтверждены в другом исследовании, где карбоплатин добавлялся в доцетакселу и трастузумабу. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 10,4 месяца в группе с карбоплатином и 11,1 месяц в контрольной группе (HR 0,914; $p=0,57$) [81]. Надо отметить, что статистическая гипотеза этого исследования предусматривала обнаружение двукратного увеличения медианы времени до прогрессирования и не обладало статистической мощностью для обнаружения меньшего, однако значимого с клинической точки зрения, выигрыша.

Единственным рандомизированным исследованием, изучавшим эффективность добавления карбоплатина к НА ХТ с трастузумабом при Her2-позитивном РМЖ является исследование GeparSixto, которое упоминалось выше. В отличие от тройного негативного подтипа, при котором наблюдалось увеличение частоты пПР при добавлении карбоплатина к НА терапии, при Her2-позитивном подтипе такого увеличения отмечено не было. Частота пПР составила 52,9% в группе без карбоплатина и 48,9% в группе с карбоплатином ($p=0,585$) [38]. Однако, следует отметить, что в этом исследовании применялась нестандартная схема ХТ для Her2 подтипа, а именно комбинация липосомального доксорубина и паклитаксела в еженедельном режиме. Кроме того, в исследовании отмечалась высокая частота редукции дозы и отмены препаратов в связи с токсичностью терапии. В связи с чем, после набора 55% больных, вышла поправка к протоколу, которая предусматривала редукцию дозы карбоплатина с AUC 2 до AUC 1,5. Медиана интенсивности дозы всех препаратов при Her2-позитивном подтипе составила 76,6% в группе без карбоплатина и 67,8% с карбоплатином ($p<0,0001$). Интересно, что именно при Her2-позитивных опухолях частота достижения пПР увеличивалась пропорционально с увеличением медианы интенсивности дозы карбоплатина вплоть до 100%. Таким образом, вопрос о необходимости добавления карбоплатина в НА терапии Her2-

позитивного РМЖ требует дальнейшего изучения в исследованиях со стандартными режимами ХТ и, возможно, только при рецептороотрицательных опухолях. Вопрос о необходимости усиления НА терапии при Her2-позитивном гормонозависимом раке остается неясным, поскольку увеличение пПР по всей видимости не транслируется в значимое улучшение выживаемости. И здесь, возможно, на первый план выходит необходимость определения оптимальной тактики адъювантной гормонотерапии.

Неoadъювантная терапия при люминальных подтипах РМЖ

Люминальные или гормонозависимые опухоли без гиперэкспрессии Her2, являются наиболее часто встречаемыми опухолями молочной железы и составляют порядка 60-70%. Как уже отмечалось, эти опухоли отличаются выраженной гетерогенностью, от благоприятного люминального А подтипа, отличающегося высокой чувствительностью к эндокринотерапии, до агрессивного люминального подтипа В, требующего назначения ХТ. Таким образом, основной проблемой лечения люминальных опухолей является определение к какому подтипу принадлежит опухоль — к преимущественно эндокринозависимому или к малочувствительному или даже резистентному к эндокринотерапии, что может позволить оптимизировать подходы к эндокринотерапии и избежать токсичности ХТ для первых и определить необходимость включения ХТ в схемы лечения для последних.

Одной из возможностей определения риска рецидива и определения тактики лечения при гормонозависимых опухолях является использование мультигенных тестов, таких как Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, Endopredict. Эти тесты позволяют стратифицировать опухоли по группам риска для определения необходимости добавления ХТ к адъювантной эндокринотерапии. Только Oncotype DX и MammaPrint изучались в проспективных рандомизированных исследованиях. Так, прогностическая роль Oncotype DX, была проспективно подтверждена в исследованиях TAILORx и WSG PlanB. В исследовании TAILORx, из 10253 больных гормонозависимыми опухолями без

поражения лимфатических узлов, 1626 (15,9%) имели низкий относительный риск рецидива и получали только адъювантную эндокринотерапию. Пятилетняя выживаемость без инвазивного рака составила 93,5%, а 5-летняя ОВ — 98,0% [82]. В исследовании WSG PlanB 348 больных с поражением лимфатическим узлом (N1) или опухолями высокого риска без поражения лимфатических узлов и низким значением относительного риска также получали только эндокринотерапию. Трехлетняя БРВ составила 98% [83]. Совсем недавно, на ASCO 2018 года были доложены результаты исследования TAILORx по больным с промежуточным значением относительного риска, которые рандомизировались на ХТ с последующей эндокринотерапией или только эндокринотерапией. При медиане наблюдения 90 месяцев, различий в выживаемости между двумя группами не было. Так, 9-летняя выживаемость без инвазивного рака составила 83,3% в группе только эндокринотерапии и 84,3% в группе с ХТ, 9-летняя ОВ — 93,9% и 93,8% соответственно. Однако, были отмечены значимые взаимосвязи между вариантом лечения и возрастной группой ($p=0,03$). Так, больные до 50 лет имели некоторый выигрыш от ХТ, при значении относительного риска 16-20, 9-летняя выживаемость без инвазивного рака составила 89,6% в группе с ХТ против 80,6% в группе без ХТ. Однако, можно предположить, что эффект ХТ у молодых больных был обусловлен в первую очередь подавлением яичников. Таким образом, результаты исследования TAILORx показали, что подавляющее большинство больных гормонозависимым РМЖ T1-2N0 не нуждаются в проведении ХТ. В настоящее время в обычной клинической практике вопрос о тактике лечения таких больных решается путем совместного обсуждения с больной возможных рисков и пользы ХТ.

В исследовании MINDACT у 6693 больных с гормонозависимым РМЖ без или с поражением до 3-х лимфатических узлов выполнялся тест MammaPrint [84]. Опухоли делились на клинически низкий и высокий риск и генетически низкий и высокий риск. Больные с низкими клиническим и генетическим рисками получали только эндокринотерапию, с обоими высокими рисками получали ХТ и затем эндокринотерапию. Больные с дискордантными результатами (низкий

клинический и высокий генетический риск и наоборот), рандомизировались в группы без и с ХТ. Частота дискордантных результатов составила 14,3%. Среди больных с высоким клиническим, но низким генетическим рисками, 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 95,9% в группе с ХТ и 94,4% в группе без ХТ (HR 0,78; $p=0,27$). То есть выполнение генетического теста позволило избежать ХТ примерно 46% больных с высоким клиническим риском рецидива (1550 из 3356 больных).

Интересно, что у больных с низким клиническим и высоким генетическим рисками, выживаемость составила 95,8% в группе с ХТ и 95,5 в группе без ХТ (HR 1,17; $p=0,66$). То есть, проведение генетического теста больным с низким клиническим риском рецидива и назначение ХТ в случае высокого генетического риска, не приводит к улучшению выживаемости и может не выполняться.

К сожалению, широкое использование генетических тестов ограничивается их высокой стоимостью и трудной доступностью для большинства больных. Так, тест Oncotype DX выполняется в единственной лаборатории в США.

Кроме того, в Великобритании было проведено исследование OPTIMA, которое сравнивало результаты различных генетических тестов и показало их лишь умеренную конкордантность [85]. В исследование были включены 330 больных, которым одновременно выполнялись следующие тесты — Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA) и Blueprint. Результаты были ошеломительные! Только 39,4% опухолей были классифицированы одинаково всеми тестами, а 60,6% были отнесены к разным категориям риска, что соответствует конкордантности определения степени злокачественности опухоли тремя патологами! То есть, скажем, если по одному тесту опухоль относится к высокому риску, то по другому она может относиться к низкому риску, что, безусловно, снижает доверие к ним. Таким образом, требуется дальнейшее накопление знаний для популяризации использования генетических тестов в повседневной клинической практике. А пока необходим поиск более простых и доступных инструментов для оптимизации тактики лечения больных ранним гормонозависимым РМЖ.

Одним из таких инструментов может быть изучение динамики снижения индекса пролиферации Ki67 на фоне короткого курса предоперационной гормонотерапии. Такой метод впервые изучался в исследовании IMPACT, в котором 330 постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ получали в течение 12 недель тамоксифен, анастрозол или их комбинацию [86]. Через 2 недели лечения больным выполнялась повторная биопсия опухоли. Во всех трех группах было продемонстрировано существенное снижение уровня Ki67 на 2-й неделе лечения. Наибольшее в процентном выражении снижение Ki67 относительно начального уровня было отмечено в группе анастрозола по сравнению с группами тамоксифена и комбинации. Интересно, что именно уровень Ki67 после 2-х недель лечения, а не изначальный, коррелировал с выживаемостью (HR 1,95, $p=0,004$). Авторы делают вывод, что уровень Ki67 в процессе эндокринотерапии может быть более точным прогностическим маркером в отношении выживаемости, чем до лечения.

В исследовании ROETIC также изучалась роль динамики Ki67 после 2-х недель предоперационной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы у больных ранним гормонозависимым РМЖ в постменопаузе. Была показана прогностическая роль Ki67 как до, так и после лечения. Частота рецидивов за 5 лет у больных с уровнем Ki67 до лечения $<10\%$ составила 4,9%, а с уровнем $Ki67 \geq 10\%$ — 12,1% (HR 2,6, $p < 0,0001$). При сопоставлении уровня Ki67 до и после 2-х недель эндокринотерапии оказалось, что наименьшая частота рецидивов наблюдается у больных с низким уровнем этого показателя как до, так и после лечения — 4,5%. Как и предполагалось, наибольшая частота рецидивов была у больных с высоким уровнем Ki67 до и после лечения — 19,6%. А вот у больных, у которых на фоне приема ингибиторов ароматазы уровень Ki67 снизился с высокого до низкого, частота рецидивов составила 8,9%. Авторы делают вывод, что больные с исходно низким уровнем Ki67 имеют хороший прогноз, и проведение короткого курса предоперационной эндокринотерапии не несет дополнительную прогностическую информацию. Проведение же эндокринотерапии при исходно высоком уровне Ki67 может перевести часть больных в благоприятную в прогностическом отношении

группу и они, возможно, не будут нуждаться в проведении дополнительной ХТ. А те больные, у которых Ki67 не снизился в процессе эндокринотерапии, имеют наихудший прогноз и требуют назначения дополнительного агрессивного лечения [87].

Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов как предиктора эффективности НА ХТ при РМЖ

Как уже говорилось, НА подход является моделью для изучения различных маркеров, предсказывающих эффективность проводимой терапии. Предполагается, что это может способствовать индивидуализации лечения. Одним из таких маркеров может быть оценка лимфоидной инфильтрации опухоли. Еще в 1992 году Aaltomaa S. с соавт. сообщили о положительном прогностическом влиянии лимфоидной инфильтрации опухоли молочной железы, отметив, что эта закономерность прослеживалась только при быстро пролиферирующих раках [88]. Позднее эти данные были подтверждены многими, в том числе и отечественными, авторами [89-93]. В последние годы интерес к изучению различных иммунологических маркеров, в том числе и ИОЛ, существенно возрос в связи с бурным развитием иммуноонкологии.

Состав лейкоцитарного инфильтрата в первую очередь представлен Т-лимфоцитами (CD3+) — около 75% клеток. В-лимфоциты (CD20+) составляют менее 20%, моноциты — менее 10% и натуральные киллеры — менее 5% от общего числа ИОЛ [94].

В зависимости от локализации различают два типа ИОЛ: интратуморальные, непосредственно соприкасающиеся с раковыми клетками, и стромальные, расположенные между гнездами опухолевых клеток. Чаще всего оценивают количество только стромальных лимфоцитов, так как данный критерий более удобен для измерения и легко воспроизводим. Интратуморальные лимфоциты, как правило, немногочисленны, встречаются реже и для их определения часто требуется дополнительное иммуногистохимическое исследование. В большинстве исследований количество интратуморальных и

стромальных лимфоцитов коррелировало между собой и имело равнозначное предсказывающее значение. В клинических исследованиях используется термин «лимфоцит-предоминантный» тип опухоли, обозначающий, что $\geq 50-60\%$ поверхности стромы опухоли занято лимфоцитами [95]. Интересно, что частота обнаружения ИОЛ различна при разных подтипах РМЖ. Так, на основании анализа 15 исследований, включивших около 14 тысяч больных, было показано, что наиболее часто лимфоцит-предоминантные формы встречаются при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах (20% и 16% соответственно). При гормонозависимых опухолях частота их обнаружения минимальна и составляет порядка 6% [96]. Также уровень ИОЛ имеет и разное прогностическое значение в зависимости от подтипа опухоли.

В мета-анализе 6 исследований German Breast Cancer Group с участием 3700 больных, было показано, что высокий уровень ИОЛ коррелирует с лучшей выживаемостью при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах [97]. Так, при тройном негативном подтипе увеличение лимфоидной инфильтрации на каждые 10% ассоциировалось с увеличением БРВ (HR 0,93, $p=0,011$) и ОВ (HR 0,92, $p=0,032$), при Her2-позитивном подтипе — с увеличением только БРВ (HR 0,94, $p=0,017$). А вот, при люминальных подтипах высокий уровень ИОЛ ассоциировался с худшей выживаемостью (HR в отношении ОВ 1,10, $p=0,011$), что можно объяснить другой биологией ИОЛ при гормонозависимых опухолях.

Особый интерес представляют ИОЛ в качестве предиктивного маркера эффективности НА терапии. В вышеуказанном мета-анализе 6 исследований German Breast Cancer Group изучалась частота достижения пПР в зависимости от уровня ИОЛ (низкий $\leq 10\%$, промежуточный 11-59%, высокий $\geq 60\%$). При люминальном подтипе частота пПР составила 6% при низких ИОЛ, 11% при промежуточном уровне и 28% при высоком уровне ИОЛ. При Her2-позитивных опухолях эти показатели составили 32, 39 и 48% соответственно. И, наконец, при TN подтипе пПР была достигнута в 31% случаев при низком и промежуточном уровне ИОЛ и в 50% при высоком уровне ($p < 0,0001$ для каждого подтипа). Был

сделан вывод о том, что чем выше уровень ИОЛ, тем выше шанс достижения пПР при всех подтипах РМЖ.

В то же время, роль ИОЛ в качестве предиктора эффективности НАХТ при Her2-позитивном подтипе остается противоречивой. Скажем, в исследованиях GeparQuattro и GeparQuinto на 340 больных, получавших НАХТ с трастузумабом, было показано, что при лимфоцит-предоминантном подтипе (ИОЛ \geq 60%) частота пПР достоверно выше, чем при ИОЛ $<$ 60% (61,6% против 43,8%, $p=0,008$; 95% ДИ 1,21-3,5) [98]. А вот в исследованиях NeoSPHERE [99], NeoALTTO [100], GeparSepto [101] уровень ИОЛ не коррелировал с частотой достижения пПР. Возможно, это отчасти объясняется тем, что в этих исследованиях были подгруппы больных с различными вариантами и комбинациями анти-Her2 терапии (пертузумаб и/или трастузумаб с NeoSPHERE и GeparSepto, трастузумаб и/или лапатиниб в NeoALTTO), в том числе и без ХТ (NeoSPHERE). Кроме того, от исследования к исследованию отличается уровень ИОЛ, который авторы брали в качестве лимфоцит-предоминантного подтипа (\geq 50% в NeoSPHERE, \geq 60% в GeparSepto, в NeoALTTO ИОЛ оценивались в качестве непрерывной переменной) [99-101].

В упомянутом выше исследовании GeparSixto также изучалась роль ИОЛ в предсказании ответа на ХТ вообще и ХТ с производными платины, в частности [102]. В этом исследовании 580 больных получали неоадьювантную ХТ комбинацией липосомального доксорубина и паклитаксела в сочетании и без карбоплатина; больные тройным негативным подтипом получали также бевацизумаб, а HER2-позитивным подтипом — трастузумаб и лапатиниб. При однофакторном и многофакторном анализе высокий уровень ИОЛ (\geq 60%) оказался независимым фактором, предсказывающим достижение пПР во всей группе больных. Частота достижения пПР составила 59,9% при лимфоцит-предоминантных формах опухоли против 33,8% при уровне ИОЛ $<$ 60% ($p<0,001$). Интересно, что у больных с лимфоцит-предоминантными формами опухоли добавление карбоплатина существенно повышало эффективность лечения, увеличивая шанс достижения пПР в 3,71 раза, в то время как у больных с

низкими ИОЛ добавление карбоплатина практически не влияло на эффективность терапии. Так, при высоком уровне ИОЛ в группе с карбоплатином частота достижения пПР составила 74% при тройном негативном подтипе и 78% при Her2-позитивном подтипе, а в группе без карбоплатина 43 и 50% соответственно, однако различия достигли статистической значимости только во всей когорте больных ($p=0,002$) и при HER2-позитивном подтипе ($p=0,006$). Эти данные могут иметь важное клиническое значение в плане выбора платиносодержащего режима НА ХТ при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах РМЖ.

Изучение резидуальной опухоли после НА терапии

Существует множество систем оценки степени выраженности патоморфологической регрессии после проведения НА терапии. Мы не будем на них останавливаться, они подробно описаны ранее, скажем только, что их общим недостатком является отсутствие четких данных о влиянии степени выраженности регрессии (кроме пПР) на отдаленные результаты лечения. То есть, эти системы не дают ответа на вопрос, отличается ли выживаемость больных, скажем, с 1 и 3 степенью патоморфологической регрессии по Miller&Payne. А это может иметь важное клиническое значение в плане определения прогноза и принятия решения о необходимости назначения дополнительной адъювантной терапии. И вот в 2007 году появляется классификация по системе RCB (residual cancer burden), которая включает в себя комплексную оценку резидуальной опухоли, а именно размер ложа первичной опухоли, клеточность, количество метастатических лимфатических узлов, размер наибольшего метастаза в лимфатическом узле [103]. Эти данные затем вносятся в специальную формулу и, в результате, вычисляются индекс RCB как непрерывная переменная и класс RCB. Класс RCB имеет 4 степени: 0, I, II, IV, где 0 соответствует пПР. Технически, вычисление индекса RCB доступно в специальном калькуляторе на сайте онкологического центра MD Anderson [<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>]. В многофакторном анализе, включавшем различные клинические параметры,

индекс RCB показал высокую значимость в отношении риска рецидива (HR 2,50; $p=0,001$). Влияние класса RCB на выживаемость было показано в когортном исследовании MDACC LAB 98-240, включившем 823 больных РМЖ T1-3N0-1 стадий, получавших НАХТ последовательными таксан-антрациклиновыми схемами. Оказалось, что 5-летняя БРВ больных с RCB0 и RCB1 составила 92% (95% ДИ: 86-96) и 94% (95% ДИ: 88-97) соответственно, в то время как при RCBII и III эти показатели были значимо ниже — 80% (95% ДИ: 59-82) и 58% (95% ДИ: 45-81). В группе больных тройным негативным подтипом РМЖ (219 больных), 5-летняя БРВ в соответствии с классами RCB составила: 94% (95% ДИ: 84-98) при 0 классе, 89% (95% ДИ: 73-96) при I, 62% (95% ДИ: 50-72) при II и 26% (95% ДИ: 14-41) при III классах. Причем схожие различия сохранялись и при длительном сроке наблюдения и для общей выживаемости. В многофакторном анализе только класс RCB оставался независимым прогностическим фактором в отношении БРВ (HR, 1,92; 95% ДИ: 1,49-2,46), в то время как возраст, стадия, степень злокачественности, мультифокальность теряли свою прогностическую значимость. Таким образом, если выживаемость больных с RCB I или, как этот класс называют в англоязычной литературе — «near pCR», то есть «близкий к пПР», приближается к выживаемости больных с пПР, можно говорить о том, что эти больные не нуждаются в дополнительном адъювантном лечении. Совсем другая картина наблюдается при наличии разидуальной опухоли классов RCBII и III, выживаемость этих больных значимо хуже, чем при RCB0-I и именно эти больные могут получить наибольший выигрыш при назначении адъювантной терапии, скажем, капецитабином.

Несколько иная картина наблюдалась у больных с Her2-позитивными опухолями (203 больных), которые получали последовательные антрациклин-таксановые комбинации с трастузумабом. Так, 5-летняя БРВ в соответствии с классами RCB составила: 95% (95% ДИ: 88-98) при 0 классе, 81% (95% ДИ: 64-90) при I, 74% (95% ДИ: 61-84) при II и 21% (95% ДИ: 5-45) при III. То есть при этих опухолях худшая выживаемость по сравнению с пПР наблюдается уже начиная с класса RCB I, при этом не наблюдалось достоверной

разницы между RCBII и RCVI. Также как и при тройном негативном подтипе, только класс RCB оставался независимым прогностическим фактором в отношении БРВ (HR, 1,80; 95% ДИ: 1,26-2,59). Это очень важное наблюдение, так как традиционно считается, что больные ранними стадиями тройного негативного и Her2-позитивного подтипов РМЖ имеют высокие показатели выживаемости, однако, как показывают данные исследования по RCB, это не совсем так. То есть, больные даже с первой стадией заболевания, но с RCBII после проведения НА терапии могут иметь худшую выживаемость по сравнению с третьей стадией, но с RCB0.

Таким образом, классификация резидуальной опухоли по RCB дает клиницистам важную и четкую прогностическую информацию, которая может позволить планировать исследования по дополнительной адъювантной терапии или уже сейчас назначать адъювантную терапию капецитабином при тройном негативном раке с RCBII-III.

Значение определения индекса Ki67 в резидуальной опухоли

Помимо изучения собственно распространенности огромный интерес представляет изучение различных маркеров резидуальной опухоли, таких как Ki67, ИОЛ, а также активации различных сигнальных путей с целью прогнозирования течения заболевания и поиска механизмов резистентности.

Попытки изучения прогностического значения индекса Ki67 в резидуальной опухоли предпринимались неоднократно. В исследовании, проведенном той же группой авторов, которая показала прогностическое значение индекса Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии при гормонозависимом раке, изучалась роль изменения Ki67 после НАХТ [104]. В исследование были включены 103 больные, которые получали перед операцией 6-8 курсов ХТ по схемам ЕС или CMF, в процессе которой не была достигнута пПР. У всех больных индекс Ki67 был определен в образце опухоли, взятом при биопсии до начала НАХТ и в резидуальной опухоли. Значения индекса Ki67 были прологарифмированы и разделены на 3 тертиля. В многофакторном анализе было

показано, что прогностическое значение в отношении безрецидивной выживаемости имеет только индекс Ki67 в резидуальной опухоли. Так, 5-летняя БРВ больных с Ki67 из верхнего тертиля составила 27%, из нижнего тертиля — 77%. В отношении общей выживаемости независимое прогностическое значение в многофакторном анализе имел индекс Ki67 как до, так и после лечения. Авторы делают вывод о том, что индекс Ki67 до начала лечения может иметь большее значение в плане прогнозирования достижения пПР, в то время как этот показатель в резидуальной опухоли является прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения.

Эта же группа исследователей попыталась инкорпорировать индекс Ki67 в резидуальной опухоли с классом RCB. В исследование были включены 220 больных с резидуальной опухолью после проведения антрациклин-таксан содержащей НАХТ [105]. В очередной раз было показано, что и класс RCB и значение Ki67 являются независимыми прогностическими факторами в отношении как БРВ, так и ОВ. Когда же оба эти показателя были включены в регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, оказалось, что их сочетание имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности. Больные с RPCB (residual proliferative cancer burden) из первого тертиля имели 5-летнюю БРВ 83% и 5-летнюю ОВ 93%, показатели, близкие к таковым у больных с пПР, в то время как больные из 3-го тертиля — лишь 34% и 46% соответственно.

Таким образом, определение индекса Ki67 в резидуальной опухоли в самостоятельном варианте, а особенно в комплексе с RCB может иметь большое практическое значение в плане прогнозирования течения заболевания и планирования дополнительной адъювантной терапии.

Значение определения ИОЛ в резидуальной опухоли

Дополнительную прогностическую информацию может иметь изучение ИОЛ в резидуальной опухоли. До недавнего времени исследований, посвященных данному вопросу, практически не проводилось. Впервые в небольшом

исследовании (25 больных), посвященном НАХТ, авторы обратили внимание на то, что ИОЛ в операционных образцах обнаруживаются, по крайней мере, у 30% больных, у которых их не было в биопсийных образцах до лечения [106]. ИОЛ обнаруживались у больных с полным и частичным клиническим ответом, но не у больных с менее чем 50%-ым уменьшением диаметра опухоли. Авторы высказывают предположение, что интратуморальный иммунный ответ при проведении НАХТ влияет на выраженность редукции опухоли. И хотя в этом исследовании не было показано корреляции ИОЛ с выживаемостью, оно явилось толчком для начала изучения ИОЛ в резидуальной опухоли в качестве биомаркера.

В дальнейшем проводилось ряд исследований зачастую с противоречивыми результатами. Так, Garcia-Martinez et al. изучали влияние ИОЛ в целом и их фракций на выживаемость больных с различными подтипами РМЖ, получавших НАХТ. С помощью иерархической кластеризации резидуальные опухоли были разделены на опухоли с высоким и низким содержанием ИОЛ [107]. Оказалось, что опухоли с высокими ИОЛ имеют достоверно худшую БРВ по сравнению с низкими ИОЛ. Возможно, это может быть отчасти объяснено тем, в исследование были включены больные с различными подтипами РМЖ, при которых фракции ИОЛ имеют разнонаправленное прогностическое значение. Кроме того, группа опухолей с высокими ИОЛ была обогащена высоким содержанием опухоли ассоциированных макрофагов, которые могут иметь негативное прогностическое значение при РМЖ [108].

Таким образом большой клинический интерес могут представлять исследования, изучающие роль ИОЛ в резидуальной опухоли отдельно для различных подтипов РМЖ. Одним из наиболее крупных является исследование, в котором роль ИОЛ в резидуальной опухоли изучалась при тройном негативном РМЖ [109]. В исследование были включены послеоперационные образцы опухоли 278 больных, получавших НАХТ с включением антрациклинов или антрациклинов и таксанов. Опухоли были разделены на 2 кластера по содержанию ИОЛ — с высокими ИОЛ (>60%) и с низкими ИОЛ (<60%). Частота

обнаружения опухолей с высоким содержанием ИОЛ составила 9,7%. Эти больные имели значимо более высокие показатели 5-летней безметастатической выживаемости по сравнению с больными, у которых опухоли имели низкое содержание ИОЛ, 81,5% (95% ДИ 57-93%) и 46% (95% ДИ 42-55%) (HR 0,24, $p=0,0019$) соответственно. Такие же различия были зафиксированы и для 5-летней ОВ — 91% (95% ДИ 68-97%) и 55% (95% ДИ 48-61%) (HR 0,19, $p=0,0017$) соответственно. Наибольшее прогностическое значение имело содержание ИОЛ при большой распространенности резидуальной опухоли — >2 см и/или с наличием позитивных лимфатических узлов.

В другом исследовании изучалась роль ИОЛ при Her2-позитивном подтипе РМЖ. В исследование были включены 175 больных, получавших антрациклин/таксан содержащую НАХТ, 88% больных получали трастузумаб [110]. Изучалось значение ИОЛ в первичной, резидуальной опухоли и динамика изменений ИОЛ. Оказалось, что уровень ИОЛ в первичной опухоли не влияет на частоту достижения пПР. Медиана ИОЛ до лечения составила 25%. После проведения НАХТ медиана ИОЛ снизилась до 10%. Не было обнаружено корреляции между ИОЛ до начала лечения и выживаемостью. Напротив, уровень ИОЛ $>25\%$ в резидуальной опухоли был независимым негативным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости (HR 7,98, $p=0,009$) наряду с ИМТ, степенью злокачественности, митотическим индексом в резидуальной опухоли и классом RCB. Авторы высказывают предположение, что ИОЛ, присутствующие в резидуальной опухоли могут быть активными, но, с одной стороны, либо не имеют достаточно времени для полной эрадикации опухоли, либо не могут проявить своих противоопухолевых свойств в условиях иммуносупрессивного микроокружения.

Таким образом, очевидно, что значение ИОЛ как в первичной так и в резидуальной опухоли может различаться и иметь противоположную роль при различных подтипах РМЖ. Требуется дальнейшее накопление материала для изучения этого вопроса, с тем, чтобы ИОЛ стали полноценным предиктивными и прогностическим маркером.

Таким образом, проведение неоадьювантной лекарственной терапии при различных подтипах РМЖ может иметь большое практическое и теоретическое значение. Уже сейчас проведение НА терапии дает возможность деэскалации хирургического лечения, изучается вопрос о безопасности деэскалации послеоперационной лучевой терапии. Кроме того, неоадьювантный подход можно использовать с целью попытки деэскалации и системной терапии. Однако до сих пор ряд вопросов остается нерешенными. Не определена роль платиносодержащей ХТ при тройном негативном, в том числе BRCA-ассоциированном РМЖ, а также при Her2-позитивном подтипе. Есть большая потребность в поиске доступных в применении предиктивных маркеров эффективности к тому или иному варианту терапии. Необходима оценка резидуальной опухоли, которая позволит выделить тех больных, которые будут выигрывать от назначения постнеоадьювантной терапии. При гормонозависимых опухолях необходим поиск маркеров, которые могут помочь в индивидуализации лечебного подхода, то есть в определении группы больных, нуждающихся в проведении адьювантной ХТ, а также в определении тактики адьювантной гормонотерапии, особенно у больных в пременопаузе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данной главе приведена характеристика 365 больных первично операбельным РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые были включены в исследование.

Всем больным до начала терапии выполнялись следующие обследования: Маммография и УЗКТ молочных желез и регионарных зон, МРТ молочных желез по показаниям, рентгенография органов грудной клетки, УЗКТ органов брюшной полости и малого таза, сцинтиграфия скелета, общий и биохимический анализы крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, консультация терапевта. До начала терапии выполнялась core-биопсия опухоли молочной железы для гистологического и иммуногистохимического исследований для определения биологического подтипа опухоли. При гистологическом исследовании определялся гистологический вариант опухоли, степень злокачественности, ИОЛ (согласно рекомендациям международной рабочей группы по определению ИОЛ [95]). Тройной негативный фенотип определялся как отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона (0-2 балла по Allred) и гиперэкспрессии Her2 (0-1+ при ИГХ или 2+ при ИГХ и отсутствие амплификации при FISH исследовании). HER2-позитивный фенотип определялся как гиперэкспрессия Her2 (3+ при ИГХ или 2+ при ИГХ и амплификация при FISH исследовании). Принадлежность к люминальному Her2-негативному подтипу определялась при отсутствии гиперэкспрессии Her2 и наличии экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (положительной считается экспрессия более 2 баллов по Allred). Также в 160 случаях была определена экспрессия рецепторов андрогенов по Allred (положительным результатом считалась экспрессия более 2 баллов), в 275 случаях определялся уровень ИОЛ, медиана составила 10%. Общая характеристика больных приведена в таблице 4. При подозрении на метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов в ряде случаев выполнялась аспирационная биопсия для цитологического исследования. Также 195 больным проводилась консультация генетика и определение наследственных

мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* по крови методом аллель-специфичной гибридизации и секвенирования.

Таблица 4 — Общая характеристика больных

Признак, n=365	n (%)
Возраст, медиана (диапазон)	48,3 (23-83)
Критерий T	
T1	115 (31,5%)
T2	250 (68,5%)
Критерий N	
N0	221 (60,5%)
N1	144 (39,5%)
Степень злокачественности	
1	11 (3,0%)
2	240 (65,8%)
3	110(30,1%)
не определена	4 (1,1%)
Ki67, медиана (диапазон)	53 (12-100)
Экспрессия AR, n=160	121 (75,6%)
есть	
ИОЛ, %, n=275, медиана (диапазон)	10 (5-80)
Герминальные мутации, n=195	
нет	139 (71,3%)
BRCA1/2	49 (25,1%)
CHEK2	7 (3,6%)
Подтипы	
тройной негативный	120 (32,9%)
Her2-позитивный	71 (19,4%)
люминальный Her2-негативный	174 (47,7%)
* Одна больная погибла через 3 недели после окончания ХТ от ТЭЛА	

Оценка клинического эффекта лечения проводилась после 4-х циклов терапии с помощью УЗКТ молочных желез и регионарных зон, после 8 циклов с помощью маммографии и УЗКТ молочных желез и регионарных зон.

После окончания этапа предоперационной терапии больным выполнялось хирургическое вмешательство различного объема. В большинстве случаев были выполнены либо радикальные резекции либо радикальные мастэктомии с различными вариантами реконструкции. При выявлении наследственных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* в ряде случаев выполнялась профилактическая мастэктомия контралатеральной молочной железы с реконструкцией. У больных с клинически негативными регионарными лимфатическими узлами в последние годы стала выполняться биопсия сторожевого лимфатического узла.

Адьювантная лучевая терапия проводилась по показаниям в зависимости от объема оперативного вмешательства или распространенности опухолевого процесса (поражение регионарных лимфатических узлов).

После окончания адьювантной терапии больные переходили в фазу наблюдения. Контрольные осмотры проводятся 3 раза в год в первые 2 года, затем 2 раза в год последующие 2 года, далее ежегодно. Выполнялись следующие исследования: маммография (1 раз в год), УЗИ послеоперационного рубца, регионарных зон, брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки (1 раз в 6 месяцев), сканирование скелета по показаниям (боли в костях, повышение уровня ЩФ). Медиана времени наблюдения составила 44,2 месяца (диапазон 17,5-114,3).

Статистический анализ

Для сравнения групп больных по частоте встречаемости качественных признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными использовался тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2, при небольших выборках (5 и менее больных), применялся точный критерий Фишера. Сравнение групп больных по факторам, представленных численными переменными использовался t-критерий Стьюдента

(при нормальном распределении признаков) и тест Mann-Whitney (при неправильном распределении). Анализ зависимых параметрических признаков с неправильным распределением проводился с помощью критерия Вилкоксона. При использовании указанных методов статистики применялся 95% доверительный интервал и двусторонний «р». Многофакторный анализ проводился в виде пошагового регрессионного анализа Кокса. БРВ определялась от даты начала НА терапии до прогрессирования/смерти больного либо даты последнего наблюдения. ОВ рассчитывалась от начала НА терапии до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту или тесту Breslow-Wilcoxon.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программ IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ
ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
T1-2N0-1M0 СТАДИЙ**

3.1 Пациенты и методы

В данной главе приведена характеристика 120 больных тройным негативным подтипом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые получали предоперационную дозоинтенсивную ХТ по схеме: доксорубицин 25 мг/м^2 + паклитаксел 100 мг/м^2 + цисплатин 30 мг/м^2 внутривенно капельно еженедельно 8 циклов с поддержкой КСФ (филграстим 300 мкг подкожно 1 раз в день 2-4 дни каждого цикла). Все больные получали профилактическую противорвотную терапию согласно стандартным протоколам, а также водную нагрузку в объеме 2,5 л (таблица 5).

Таблица 5 — Общая характеристика больных тройным негативным РМЖ

Признак	n=120 (%)
Возраст, медиана (диапазон)	47 (23-72)
Критерий T	
T1	30 (25%)
T2	90 (75%)
Критерий N	
N0	77 (64,2%)
N1	43 (35,8%)
Степень злокачественности	
2	54 (45%)
3	66 (55%)
Ki67, медиана (диапазон)	85 (12-100)
Экспрессия AR	n=60
есть	24 (40%)

Признак	n=120 (%)
ИОЛ, %	n=97
< 40	80 (82,5%)
≥40	17 (17,5%)
Герминальные мутации	
нет	75 (62,5%)
BRCA1/2	42 (35,0%)
CHEK2	2 (1,7%)
не оценивалась	1 (0,8%)
Медиана количества курсов	8 (4-8)
Операция	
да	119* (99,2%)
Адьювантная терапия	n=119
нет	55 (46,2%)
ФАС, АС	37 (31,1%)
Капецитабин	19 (16,0%)
другое	8 (6,7%)
ПМЗО	8 (6,6%)
* Одна больная погибла через 3 недели после окончания ХТ от ТЭЛА	

Медиана возраста составила 47 лет, больше половины больных (55%) имели опухоли 3-й степени злокачественности (таблица 5). Медиана уровня Ki67 составила 85%. У 42 больных выявлены герминальные мутации в генах *BRCA1/2*, у 2-х в гене *CHEK2*. Спектр мутаций *BRCA1/2* представлен в таблице 6. У 60 больных определена экспрессия рецепторов андрогенов в опухоли, в 40% случаев опухоли были положительны по этому показателю, хотя уровень экспрессии в большинстве случаев был низкий (3-4 балла по Allred в 16 из 24 случаев). У 97 больных оценен уровень ИОЛ, медиана составила 10%.

Таблица 6 — Спектр мутаций

Тип мутации <i>BRCA1</i>	n=41
5382insC	31
185delAG	1
C61G	4
4154delA (4153delA)	4
3819delGTAAA	1
Тип мутации <i>BRCA2</i>	n=1
6174T/delT	1

При сравнении уровней Ki67 и ИОЛ у больных с пПР и без пПР выявлены статистически значимые различия (Mann-Whitney, $p=0,003$ и $0,05$, соответственно). В связи с чем проведен ROC анализ по выявлению порогового значения уровня Ki67 и ИОЛ для предсказания шанса достижения пПР. ROC анализ показал, что пороговым уровнем Ki67 может считаться 80% (чувствительность 67%), ИОЛ — 40% (чувствительность 90%). У 17,5% больных был высокий (≥ 40) уровень ИОЛ.

При оценке факторов, связанных с лечением рассчитывалась суммарная доза (СД) каждого из химиопрепаратов в % (100% СД доксорубицина составляет 200 мг, цисплатина 240 мг, паклитаксела 800 мг). Также оценивалась интенсивность дозового режима (ИДР) в %, при этом 100% ИДР доксорубицина составляет 25 мг/м²/нед, цисплатина 30 мг/м²/нед, паклитаксела — 100 мг/м²/нед.

Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по системе RCB согласно принятому алгоритму анализа [103]. В случае наличия остаточной опухоли проводилось определение ИОЛ согласно рекомендациям международной рабочей группы по определению ИОЛ в резидуальной опухоли [111], а также индекса пролиферации Ki67 (при RCB II-III класса).

На начальном этапе исследования часть больных (31%) независимо от степени лечебного патоморфоза получали 4 курса адъювантной ХТ по схеме FAC (доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м² в/в)

каждые 3 недели. В дальнейшем только больные с остаточной опухолью класса РСВІІ-ІІІ получали адъювантную ХТ капецитабином 2000 мг/м² внутрь в 2 приема 1-14 дни, затем интервал 7 дней, 6-8 курсов. В случае выявления в остаточной опухоли экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона больным назначалась адъювантная гормонотерапия (2 случая). У одной больной в резидуальной опухоли была выявлена гиперэкспрессия Her2, поэтому в адъювантном режиме ей была назначена ХТ в комбинации с трастузумабом.

Медиана времени наблюдения составила 43,7 месяцев (19,0-94,8 месяцев).

Характеристика больных с наличием и отсутствием герминальных мутаций в генах BRCA1/2

Поскольку одной из задач исследования являлось сравнение результатов лечения больных с наличием и отсутствием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, в таблице 7 приводится сравнительная характеристика этих групп больных.

Таблица 7 — Характеристика больных с наличием и отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*

Признак	<i>BRCA1/2+</i> , n=42	<i>BRCA1/2-</i> , n=75*	p
Возраст, медиана (диапазон)	39 (25-60)	47 (23-72)	0,001
Критерий T			
T1	16 (38%)	13 (17,3%)	0,015
T2	26 (62%)	62 (82,7%)	
Критерий N			
N0	29 (69%)	46 (61,3%)	0,42
N1	13 (31%)	29 (38,7%)	
Степень злокачественности			
2	21 (50%)	30 (40%)	0,33
3	21 (50%)	45 (60%)	

Признак	<i>BRCA1/2+</i> , n=42	<i>BRCA1/2-</i> , n=75*	p
Ki67, медиана (диапазон)	90 (43-100)	85 (12-95)	0,91
Экспрессия AR есть	n=20 8 (40%)	n=38 15 (39,5%)	1,0
ИОЛ, % < 40 ≥40	n=35 28 (80%) 7 (20%)	n=60 51 (85%) 9 (15%)	0,57
Медиана количества курсов (диапазон)	8 (5-8)	8 (4-8)	
Адьювантная терапия		n=74**	
нет	20 (47,6%)	34 (45,9%)	
ФАС, АС	10 (23,8%)	26 (35,1%)	
Капецитабин	8 (19%)	11 (14,9%)	
другое	4 (9,6%)	3 (4,1%)	
ПМЗО	8 (19%)	0	
* Исключены больные с мутацией СНЕК2 и больная, которой не проводилось генетическое исследование.			
** Одной больной операция не выполнялась			

Больные с мутацией *BRCA1/2* были более молодого возраста и имели меньший размер опухоли. При этом уровень Ki67, частота экспрессии рецепторов андрогенов, уровень ИОЛ, степень злокачественности не отличались у этих групп больных. Интересно, что в группу с мутациями вошли 8 больных, получавших лечение ранее по поводу другой опухоли (рак контралатеральной молочной железы, рак яичников).

3.2 Результаты

3.2.1 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I во всей группе больных

Оценка эффективности НАХТ по системе RCB у а у 119 прооперированных больных (одной больной операция не выполнялась). Частота достижения полной патоморфологической регрессии или RCB0 по системе оценки RCB составила 57%, частота достижения RCB1 составила 16%. Известно, что при достижении RCB1 больные имеют показатели выживаемости близкие к таковым при RCB0. Таким образом, проведение дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапией (ХТ) было высокоэффективным у 73% больных (RCB0+I).

Для выявления признаков, влияющих на эффективность дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ, мы проанализировали взаимосвязь между RCB0 и RCB0+I и различными клинико-морфологическими факторами.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0 во всей группе больных, статистически значимыми оказались возраст и индекс пролиферации Ki67 (таблица 8). У больных моложе 40 лет частота достижения пПР составила 78,6%, в то время как у больных 40 лет и старше пПР достигалась в 45,5% случаев ($p=0,0005$). При уровне Ki67 в первичной опухоли менее 80%, частота пПР составила 44,4%, при 80% и более — 71,4% ($p=0,01$). Также отмечена тенденция к увеличению частоты пПР при 3-й степени злокачественности опухоли по сравнению с 2-й (65% против 47,2%), уровне ИОЛ менее 40% по сравнению с 40% и более (50,6% против 75%). Такие факторы, как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие экспрессии рецепторов андрогенов, наличие герминальной мутации *BRCA1/2* не влияли на частоту достижения пПР.

Далее был проведен многофакторный анализ, который подтвердил независимое положительное предиктивное значение в отношении пПР возраста < 40 лет (ОШ 3,057, 95% ДИ 0,155-8,09; $p=0,024$), индекса пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ (ОШ 3,40, 95% ДИ 1,121-7,12; $p=0,007$) и уровня ИОЛ $\geq 40\%$ (ОШ 3,47, 95% ДИ 1,021-5,16; $p=0,054$).

Таблица 8 — Факторы, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I во всей группе больных (результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=68	P	RCB0+I n=87	p
Возраст, годы				
<40	33/42 (78,6%)		35/42 (83,3%)	
≥40	35/77 (45,5%)	0,0005	52/77 (67,5%)	0,08
Критерий T				
T1	19/30 (63%)		24/30 (80%)	
T2	49/89 (55%)	0,5	63/89 (70,8%)	0,6
Критерий N				
N0	48/77 (62,3%)		59/77 (76,6%)	
N1	20/42 (47,6%)	0,13	28/42 (66,7%)	0,63
Grade				
2	25/53 (47,2%)		36/53 (67,9%)	
3	43/66 (65%)	0,06	51/66 (77,3%)	0,3
Ki67, %				
<80	28/63 (44,4%)		39/63 (61,9%)	
≥80	40/56 (71,4%)	0,01	48/56 (85,7%)	0,0039
Экспрессия AR				
есть	12/24 (50%)		15/24 (62,5%)	
нет	23/36 (63,9%)	0,3	31/36 (86,1%)	0,06
Уровень ИОЛ, %				
< 40	40/80 (50%)		53/79 (67,1%)	
≥40	12/16 (75%)	0,09	15/16 (93,8%)	0,03
Наличие герминальной мутации BRCA1/2				
да	25/42 (59,5%)		29/42 (69%)	
нет	42/74 (56,8%)	0,84	56/74 (75,7%)	0,51
Количество курсов ХТ				
8	54/96 (56,3%)		70/96 (72,9%)	
<8	14/23 (60,9)	0,6	17/23 (73,9%)	1,0
Редукция дозы				
да	33/61 (54,1%)		40/61 (65,6%)	
нет	35/58 (60,3%)	0,18	47/58 (81%)	0,07

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0+1 сохранилась значимость такого фактора как индекс пролиферации Ki67. При уровне Ki67 в первичной опухоли менее 80%, частота RCB0+1 составила 61,9%, при 80% и более — 85,7% ($p=0,0039$). Также, статистическую значимость показал такой фактор, как ИОЛ, если при уровне ИОЛ менее 40% частота достижения RCB0+1 составила 67,1%, то при уровне 40 и более частота составила 93,8% ($p=0,03$). Показали тенденцию к статистической значимости такие факторы как возраст и экспрессия андрогеновых рецепторов. У больных моложе 40 лет частота достижения RCB0+1 составила 83,3%, в то время как у больных 40 лет и старше — 67,5% случаев. При наличии экспрессии андрогеновых рецепторов, частота RCB0+1 составила 62,5% против 86,1% при отсутствии экспрессии. Такие факторы, как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень злокачественности, наличие герминальной мутации *BRCA1/2* не влияли на частоту достижения RCB0+1.

При многофакторном анализе, независимое положительное предиктивное значение в отношении достижения RCB0+1 имели индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ (ОШ 4,97, 95% ДИ 1,44-6,917; $p=0,038$) и отсутствие экспрессии андрогеновых рецепторов (ОШ 5,657, 95% ДИ 1,2-26,674; $p=0,029$).

3.2.2 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+1 у больных с герминальными мутациями BRCA1/2

У 42 больных в нашем исследовании были выявлены герминальные мутации в генах *BRCA1/2*. В этой группе больных частота достижения RCB0 составила 59,5% против 56,8% у больных без мутаций в генах *BRCA1/2*. Таким образом, не было выявлено значимых отличий по частоте достижения RCB0 у больных с наличием и отсутствием мутаций.

Наиболее частой мутацией в Российской популяции является мутация *BRCA1 5382insC*. Частота RCB0 у больных с данной мутацией составила 61,3% (19/31). Если не принимать в расчет больных с ПМЗО частота RCB0 составила

69,2% (18/26). При остальных мутациях *BRCA1* частота RCB0 составила 50% (5/10). У единственной больной с мутацией *BRCA2* достигнута RCB0.

Для выявления признаков, влияющих на эффективность дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ у больных с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*, мы проанализировали взаимосвязь между RCB0 и RCB0+I и различными клиничко-морфологическими факторами.

В группе больных с наличием герминальной мутации в генах *BRCA1/2* факторами, влияющими на достижение RCB0, явились возраст, размер первичной опухоли и степень злокачественности (таблица 9). Как и во всей группе, больные молодого возраста с мутацией *BRCA1/2* имели более высокую частоту RCB0, по сравнению с более старшей возрастной группой (76,2% против 42,9%, $p=0,05$). При опухолях T1 частота RCB0 составила 81,3% по сравнению с 46,2% у больных с T2 ($p=0,01$). При 3-й степени злокачественности опухоли частота пПР составила 76,2% против 42,9% при 2-й ($p=0,05$). Тенденция к повышению частоты RCB0 отмечена при высоком уровне ИОЛ (85,7% при ИОЛ $>40\%$ против 46,4% при $<40\%$). В отличие от всей группы больных, индекс пролиферации Ki67 не оказывал значимого влияния на частоту достижения RCB0 у больных с мутацией. Интересно, что у больных с ПМЗО, которые уже получали ХТ по поводу первого заболевания, частота RCB0 была почти в 2 раза ниже, чем у больных без ПМЗО (37,5% против 64,7%).

Многофакторный анализ показал независимое положительное предиктивное значение в отношении RCB0 критерия T1 (ОШ 6,723, 95% ДИ 1,277-35,412; $p=0,025$) и уровня ИОЛ $\geq 40\%$ (ОШ 10,6, 95% ДИ 1,001-100,9; $p=0,05$)

Частота достижения RCB0+I в группе больных с мутациями составила 69%. Однофакторный анализ не выявил факторов, оказывающих значимое влияние на достижение RCB0+I, поэтому многофакторный анализ не проводился.

Таблица 9 — Факторы, влияющие на достижение RCB0+I при BRCA1/2
(результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=25	p	RCB0+I n=29	p
Возраст, годы				
<40	16/21 (76,2%)		16/21 (76,2%)	
≥40	9/21 (42,9%)	0,05	13/21 (61,9%)	0,5
Критерий T				
T1	13/16 (81,3%)		14/16 (87,5%)	
T2	12/26 (46,2%)	0,05	15/26 (57,7%)	0,08
Критерий N				
N0	19/29 (65,5%)		22/29 (75,9%)	
N1	6/13 (46,2%)	0,31	7/13 (53,8%)	0,5
Grade				
2	9/21 (42,9%)		13/21 (61,9%)	
3	16/21 (76,2%)	0,05	16/21 (76,2%)	0,5
Ki67, %				
<80	11/22 (50%)		13/22 (59,1%)	
≥80	14/20 (70%)	0,22	16/20 (80%)	0,1
Экспрессия AR				
есть	4/8 (50%)		4/8 (50%)	
нет	8/12 (66,7%)	0,64	10/12 (83,3%)	0,16
Уровень ИОЛ, %				
< 40	13/28 (46,4%)		16/28 (57,1%)	
≥40	6/7 (85,7%)	0,09	6/7 (85,7%)	0,2
ПМЗО				
да	3/8 (37,5%)		4/8 (50%)	
нет	22/34 (64,7%)	0,24	25/34 (73,5%)	0,2
Количество курсов ХТ				
8	21/35 (60%)		25/35 (71,4%)	
<8	4/7 (57,1%)	1,0	4/7 (57,1%)	0,6
Редукция дозы				
да	13/23 (56,5%)		14/23 (60,9%)	
нет	12/19 (63,2)	0,4	15/19 (78,9%)	0,18

3.2.3 Факторы, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I у больных без мутаций в генах BRCA1/2

У больных без герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* частота достижения RCB0 составила 56,8%, RCB0+I — 75,7%.

При однофакторном анализе на частоту достижения RCB0 у больных без мутаций влияли такие факторы, как возраст и индекс пролиферации Ki67. У больных моложе 40 лет частота RCB0 составила 81%, в то время как у больных 40 лет и старше этот показатель составил 47,2% ($p=0,009$) (таблица 10). Частота RCB0 при уровне Ki67 менее 80% составила 41%, при уровне 80% и более — 73,5% ($p=0,009$).

Таблица 10 — Факторы, влияющие на достижение RCB0 при отсутствии мутаций *BRCA1/2* (результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=42	p	RCB0+1 n=56	p
Возраст				
<40	17/21 (81%)	0,009	19/21 (90,4%)	0,07
≥40	25/53 (47,2%)		37/53 (69,8%)	
Критерий T				
T1	6/13 (46,2%)	0,12	10/13 (76,9%)	1,0
T2	36/61 (59%)		46/61 (75,4%)	
Критерий N				
N0	28/46 (60,9%)	0,47	36/46 (78,2%)	0,8
N1	14/28 (50%)		20/28 (71,4%)	
Grade				
2	15/29 (51,7%)	0,47	21/29 (72,4%)	0,8
3	27/45 (60%)		35/45 (77,8%)	
Ki67, %				
<80	17/40 (41%)	0,009	26/40 (65%)	0,02
≥80	25/34 (73,5%)		30/34 (88,2%)	

Фактор	RCB0 n=42	p	RCB0+1 n=56	p
Экспрессия AR	n=35			
есть	8/15 (53%)		11/15 (73,3%)	
нет	15/23 (65,2%)	0,5	21/23 (91,3%)	0,18
Уровень ИОЛ, %	n=59			
< 40	27/50 (54%)		36/50 (72%)	
≥40	6/9 (66,7%)	0,7	9/9 (100%)	0,09
Количество курсов ХТ				
8	32/58 (55,2%)		43/58 (74,1%)	
<8	10/16 (62,5%)	0,86	13/16 (81,3%)	0,7
Редукция дозы				
да	20/36 (55,6%)		29/36 (80,6%)	
нет	22/38 (61,7%)	0,6	27/38 (71%)	0,42

Многофакторный анализ подтвердил значимость возраста < 40 лет (ОШ 4,784, 95% ДИ 1,371-16,696; $p=0,014$) и индекса пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ (ОШ 3,322, 95% ДИ 1,110-8,824; $p=0,019$) как независимых факторов, имеющих положительное предиктивное значение в отношении RCB0. Такие показатели, как степень злокачественности, распространенность опухолевого процесса, ИОЛ не влияли на частоту достижения RCB0.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0+1 сохранилась значимость индекса пролиферации $Ki67$. При уровне $Ki67$ в первичной опухоли менее 80%, частота RCB0+1 составила 65%, при 80% и более — 88,2% ($p=0,002$). Показали тенденцию к статистической значимости такие факторы как возраст и уровень ИОЛ. У больных моложе 40 лет частота достижения RCB0+1 составила 90,4%, в то время как у больных 40 лет и старше — 69,8% случаев. При уровне ИОЛ менее 40% частота достижения RCB0+1 составила 72%, при уровне 40 и более — 100%. Многофакторный анализ не выявил независимых факторов, достоверно влияющих на достижение RCB0+I в группе больных без мутаций.

3.2.4 Влияние факторов, связанных с лечением на достижение RCB0

В данном разделе мы представляем анализ влияния факторов, связанных с проводимым лечением на частоту достижения RCB0 во всей группе больных ТН РМЖ. Оказалось, что такие факторы, как количество курсов предоперационной ХТ, редукция дозы препаратов, время от окончания ХТ до операции и СД препаратов не влияют на частоту достижения RCB0 (таблица 11).

Таблица 11 — Факторы, связанные с лечением и частота RCB0

Факторы	RCB0, n=68	Без RCB0, n=51	p
Количество курсов менее 8	14 (20,6%)	42 (17,6%)	0,6
Редукция дозы	49 (72,1%)	31 (60,8%)	0,24
Время от последнего курса ХТ до операции ≥4 недель	36 (52,9%)	27 (52,9%)	1,0
Медиана суммарной дозы доксорубицина, в % от запланированной (диапазон)	100 (62,5-100)	97 (50-100)	0,3
Медиана СД цисплатина, в % от запланированной (диапазон)	100 (75-100)	100 (50-100)	0,7
Медиана СД паклитаксела, в % от запланированной (диапазон)	100 (62,5-100)	100 (50-100)	0,5
Медиана ИДР доксорубицина, в % от запланированной (диапазон)	90 (58-100)	83 (50-100)	0,005
Медиана ИДР цисплатина, в % от запланированной (диапазон)	93 (72-100)	84 (66-97)	0,003
Медиана ИДР паклитаксела, в % от запланированной (диапазон)	94 (68-100)	84 (50-97)	0,001

В то же время в группе RCB0 ИДР каждого из 3-х препаратов была достоверно выше по сравнению с больными без RCB0.

Далее мы предположили, что больные старшей возрастной группы могут хуже переносить ХТ и сравнили ИДР каждого из препаратов у больных моложе 50 лет и 50 лет и старше. Оказалось, что ИДР препаратов были достоверно ниже в старшей возрастной группе (таблица 12).

Таблица 12 — ИДР у больных <50 лет и 50 лет и старше

	<50 лет	≥50 лет	p
Медиана ИДР доксорубицина, в % от запланированной (диапазон)	90 (58-100)	84 (50-100)	0,008
Медиана ИДР цисплатина, в % от запланированной (диапазон)	92 (72-100)	88 (66-97)	0,0013
Медиана ИДР паклитаксела, в % от запланированной (диапазон)	92 (68-100)	84 (50-97)	0,0001

Затем мы проанализировали влияние различной дозовой интенсивности на достижение RCB0 у больных моложе 50 лет в зависимости от наличия или отсутствия мутаций *BRCA1/2*, так как предположили, что они могут отличаться по чувствительности к изменению ИДР.

Оказалось, что больные моложе 50 лет без мутаций чрезвычайно чувствительны к изменению ИДР, существенное увеличение частоты RCB0 наблюдается только при ИДР каждого препарата более 95% (рисунок 1, А,В,С). Напротив, больные этой же возрастной группы, но с наличием мутаций, оказались менее чувствительны к изменению ИДР, увеличение частоты RCB0 у них наблюдается уже при ИДР более 90% (рисунок 1, D,E,F) и не увеличивается при дальнейшем увеличении ИДР. Также обращает на себя внимание тот факт, что

больные без мутаций лучше выдерживали высокую интенсивность ХТ по сравнению с больными с мутациями (таблица 13).

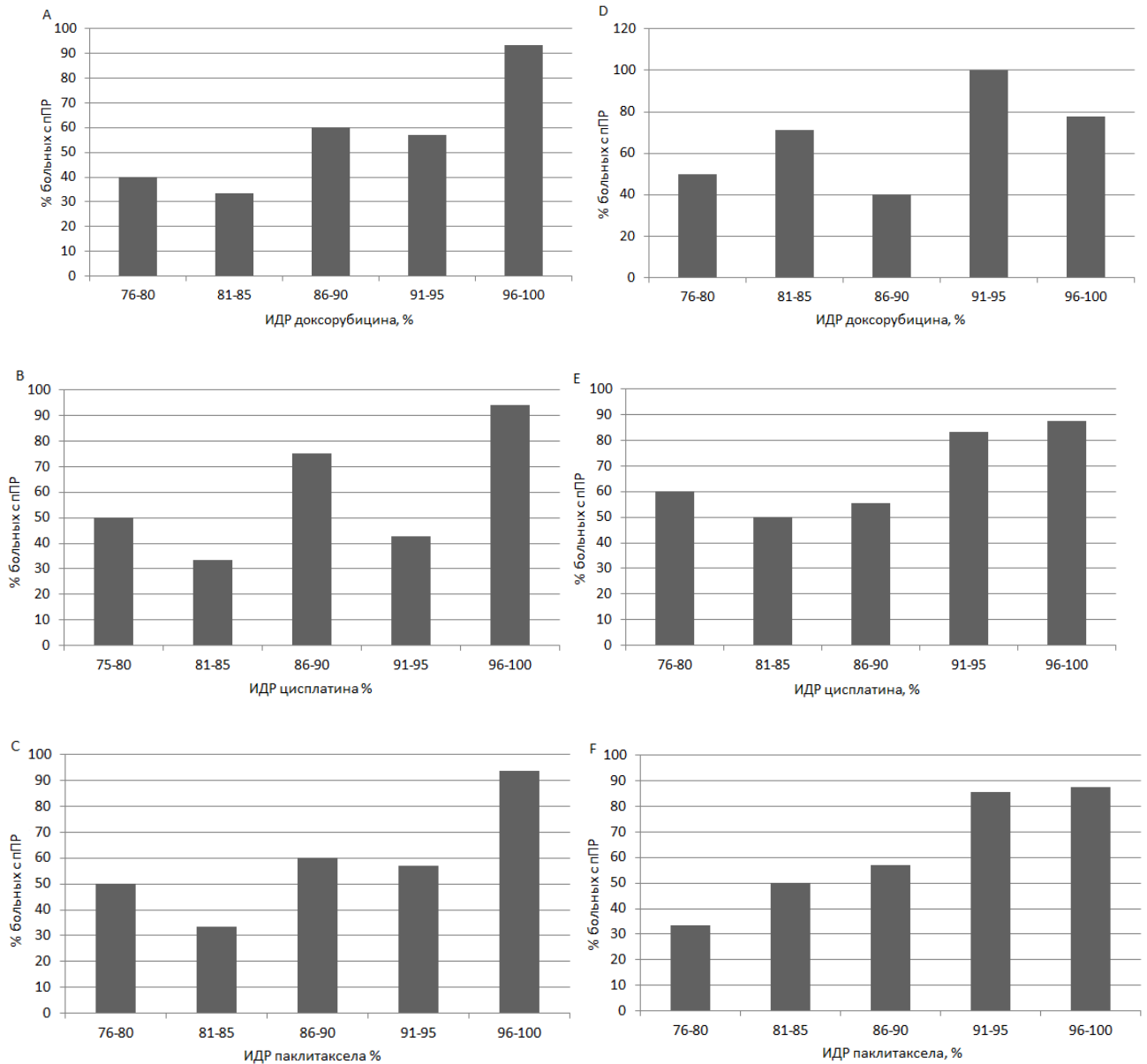


Рисунок 1 — Частота РСВ0 в зависимости от ИДР доксорубицин, цисплатина и паклитаксела у больных моложе 50 лет: А, В, С — без мутаций; D, E, F — с мутацией

Таблица 13 — Количество больных с ИДР >95% в зависимости от наличия мутаций *BRCA1/2* и возраста

n=118* ИДР>95%	Без мутаций, <50 лет n=39	С мутацией, <50 лет n=34	Все больные 50 лет и старше n=45
доксорубцина	15 (38,5%)	9 (26,5%)	3 (6,7%)
цисплатина	17 (43,6%)	8 (23,5%)	4 (8,9%)
паклитаксела	16 (41%)	8 (23,5%)	4 (8,9%)
* Не включена больная, которой не проводилось генетическое исследование			

Опираясь на полученные данные можно обсуждать вопрос о необходимости редукции дозы в случае возникновения токсичности. Поскольку выяснилось, что ИДР оказывает большее влияние на частоту РСВ0, чем СД препаратов, представляется оправданным чаще рекомендовать редукцию дозы химиопрепаратов, а не отмену введения ХТ, с целью поддержания ИДР. Учитывая высокую значимость поддержания ИДР для больных без мутаций, оптимальным для них является снижение ИДР каждого из препаратов не ниже 86%. Так, частота РСВ0 при ИДР 86% и более для доксорубцина составила 77,8%, цисплатина — 78,6%, паклитаксела — 78,6%. У больных с мутацией необходимо поддержание ИДР не ниже 81%, частота РСВ0 при этом составляет 72% для доксорубцина, 73,9% для цисплатина, 77,3% для паклитаксела.

Больные 50 лет и старше с наличием и отсутствием мутаций были проанализированы вместе в связи с небольшим процентом больных с мутациями в этой возрастной группе. Оказалось, что частота РСВ0 при ИДР каждого из химиопрепаратов от 86 до 90% и от 96 до 100% не отличалась (рисунок 2). В связи с этим, а также учитывая плохую переносимость высокой ИДР, представляется целесообразным начинать лечение этих больных с редуцированной дозы каждого из препаратов до 90%.

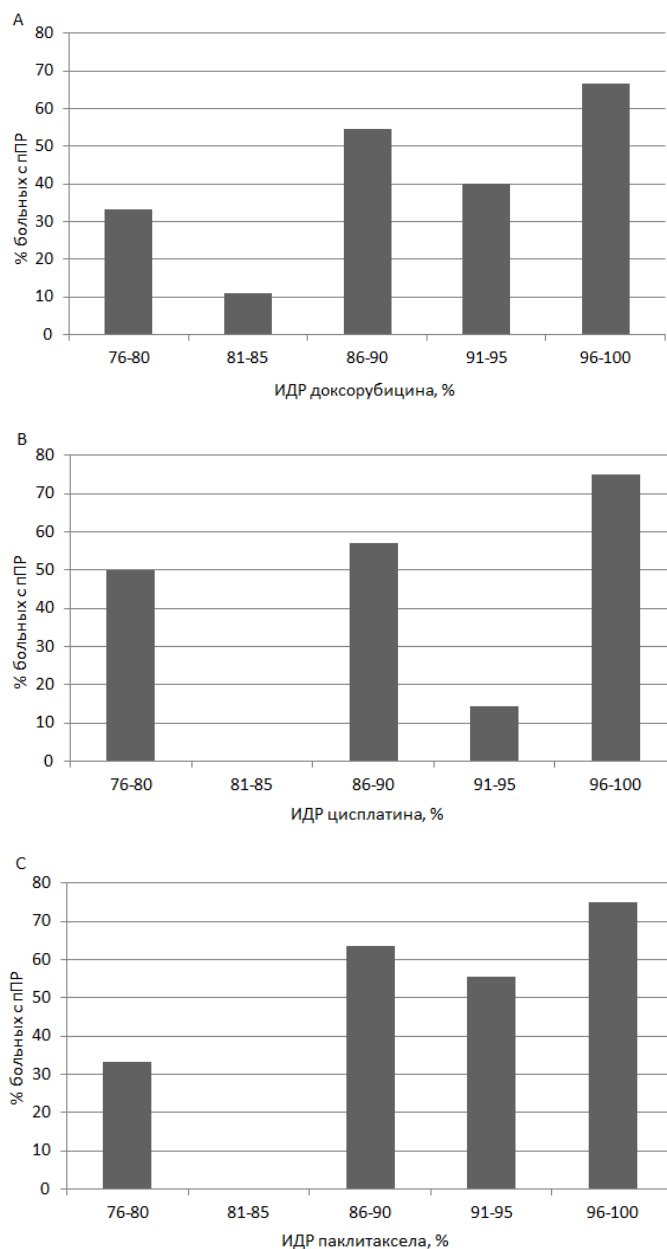


Рисунок 2 — Частота RCB0 у больных 50 лет и старше в зависимости от ИДР: А — доксорубицин, В — цисплатина, С — паклитаксела

3.3 Токсичность

Токсичность рассчитывалась в процентах от числа больных. В анализ токсичности вошло 120 больных.

У 53 (44,2%) больных лечение было отложено из-за токсичности хотя бы один раз, у 19 (15,8%) — 2 и более раз. У 13 (10,8%) больных лечение было отложено на неделю и более. Все 8 курсов ХТ получили 96 больных (80%), 18 больных (15%) получили 7 курсов, остальные получили менее 7 курсов.

8 курсов без редукции дозы получили 65 больных (54,2%). Медиана длительности лечения составила 8,9 недель при запланированной продолжительности лечения 8 недель.

Основными видами токсичности были гематологическая токсичность, астения, тошнота/рвота, мукозиты (стоматит), кожная токсичность. Основными причинами отсрочки лечения и редукции доз явились гематологическая токсичность, стоматиты, кожная токсичность, периферическая нейропатия.

Нейтропения 3-4 степени за весь период лечения была отмечена у 77/120 (63,1%) больных. У 15 больных развилась фебрильной нейтропении. Другие гематологические осложнения 3-4 степени встречались и были представлены анемией 3 степени у 11/120 (9,1%) больных, потребовавшей трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитопенией 3 степени у 3/120 (2,5%) больных.

Астения 1-2 степени отмечалась у более чем половины пациентов 93/120 (77,5%), астения 3 степени зарегистрирована у 17/120 (14,1%).

Тошнота и рвота 3 степени наблюдалась у 13/120 (10,8%) больных, надо отметить, что частота этого вида токсичности существенно уменьшилась в последние годы в связи с появлением новых антиэметогенных препаратов.

Стоматиты 1-2 степени отмечались у 64/120 (53,3%) больных, 3 степени — у 25/120 (20,8%) больных.

Кожная токсичность 1-2 степени наблюдалась у 32/120 (26,7%) и проявлялась в основном ладонно-подошвенным синдромом, онихолизом и токсическим дерматитом. Кожная токсичность 3 степени зарегистрирована у 11/120 (9,1%).

У одной больной через 3 недели после окончания терапии развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА, вследствие чего она погибла.

Подробные данные о токсичности изучаемого режима представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Токсичность во всей группе

Виды токсичности (NCI CTC v4)	1-2 степени (n=120)	3-4 степени (n=120)
Нейтропения	114 (95%)	77 (64,1%)
Анемия	82 (68,3%)	11 (9,1%) ¹
Тромбоцитопения	17 (14,2%)	3 (2,5%) ¹
Фебрильная нейтропения	–	15 (12,5%)
Стоматит	64 (53,3%)	25 (20,8%) ¹
Диарея	26 (21,7%)	3 (2,5%) ¹
Тошнота/рвота	79 (65,8%)	13 (10,8%) ¹
Кожная токсичность	32 (26,7%)	11 (9,1%) ¹
Астения	93 (77,5%)	17 (14,1 %) ¹
Периферическая нейропатия	24 (20%)	5 (4,1%) ¹
Инфекционные осложнения	5 (4,1%)	4 (3,3%) ¹
Тромбоз	1 (2,4%)	
¹ токсичность 3 степени		

Далее мы проанализировали частоту развития побочных явлений у больных с герминальными мутациями *BRCA1/2* и без них. Выяснилось, что у больных с мутациями несколько чаще наблюдалась гематологическая токсичность 3-4 степени, чем у больных без мутаций, так, нейтропения 3-4 степени наблюдалась у 69% против 62,7%, анемия 3-4-степени — у 14,2% против 6,7% и тромбоцитопения 3-4 степени — у 4,7% против 1,3% соответственно (таблица 15), что, по-видимому и объясняет более низкую ИДР препаратов у больных с мутациями. Также у больных с мутациями несколько чаще отмечалось развитие кожной токсичности 1-2 степени (33,3% против 22,7%), а вот периферическая нейропатия 1-2 степени чаще развивалась у больных без мутаций (21,3% против 10%), что можно объяснить более старшим возрастом больных в группе без мутаций.

Таблица 15 — Токсичность в зависимости от наличия мутаций *BRCA1/2*

Виды токсичности (NCI CTC v4)	Мутации (n=42)		Без мутаций (n=75)	
	1-2 степени	3-4 степени	1-2 степени	3-4 степени
Нейтропения	42 (100%)	29 (69%)	70 (93,3%)	47 (62,7%)
Анемия	27 (64,3%)	6 (14,2%)	55 (73%)	5 (6,7%)
Тромбоцитопения	7 (16,7%)	2 (4,7%)	10 (13,3%)	1 (1,3%)
Фебрильная нейтропения	–	7 (16,6%)		8 (10,6%)
Стоматит	25 (59,5%)	9 (21,4%)	38 (50,7%)	16 (21,3%)
Диарея	10 (23,8%)	2 (4,8%)	16 (21,3%)	1 (1,3%)
Тошнота/рвота	26 (61,9%)	5 (11,9%)	51 (68%)	8 (10,6%)
Кожная токсичность	14 (33,3%)	4 (9,5%) ¹	17 (22,7%)	7 (9,3%)
Астения	35 (83,3%)	6 (14,2 %) ¹	56 (74,7%)	10 (13,3%)
Периферическая нейропатия	8 (10,0%)	–	16 (21,3%)	5 (6,7%)
Инфекционные осложнения	2 (4,8%)	2 (4,8%)	3 (4%)	2 (2,6%)
Тромбоз			1 (1,3%)	

3.4 Оценка резидуальной опухоли

У 51 больной не была достигнута пПР. Гистологические препараты с резидуальной опухолью были доступны у 50 больных. У них проведена оценка резидуальной опухоли по системе RCB, определялся уровень ИОЛ, Ki67. Частота RCB II и III составила 23,6% и 2,5% соответственно (таблица 16).

Таблица 16 — Оценка степени лечебного патоморфоза по системе RCB

Класс RCB	n (%)
0	68 (57,1%)
I	19 (15,9%)
II	28 (23,6%)
III	3 (2,5%)
Неизвестно	1 (0,8%)

Оценка динамики индекса пролиферации Ki67

Индекс пролиферации Ki67 был определен в резидуальной опухоли в 25 случаях. Медиана составила 20% (диапазон 5-75). При попарном сравнении значений Ki67 до и после лечения имело место значимое снижение индекса пролиферации на фоне проведения НАХТ ($p < 0,001$) (рисунок 3). У больных с РСВІІ-ІІІ низкий уровень Ki67 (< 20) имелся в 43,5% случаев.

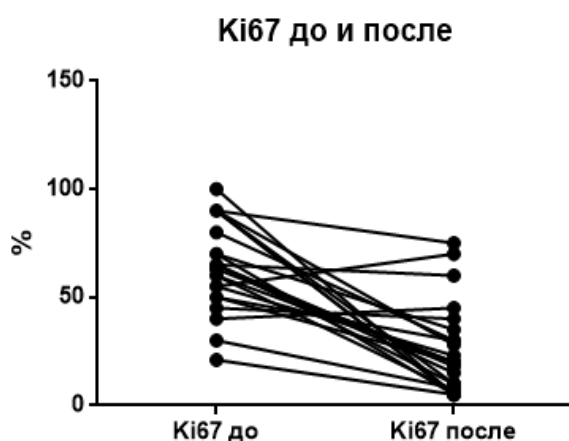


Рисунок 3 — Попарное сравнение уровня Ki67 до и после лечения

Оценка динамики уровня ИОЛ

Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли определен у 47 больных, медиана составила 50%. При попарном сравнении уровня ИОЛ до и после лечения было показано значимое повышение ИОЛ на фоне НАХТ ($p < 0,001$). У 47,4% (18/38) больных с низкими ИОЛ до лечения ($< 40\%$), в резидуальной опухоли определялся высокий уровень ИОЛ ($\geq 50\%$). У 52,6 % (20/38) больных с низким уровнем ИОЛ до лечения он и остался низким. У 4-х больных с высоким уровнем ИОЛ до лечения, он так и остался высоким (рисунок 4).

При анализе уровня ИОЛ в различных классах резидуальной опухоли, оказалось, что при РСВІ опухоли с высоким и низким содержанием ИОЛ имелись в равных количествах. Схожая картина наблюдалась и при классах РСВІІ-ІІІ (таблица 17).

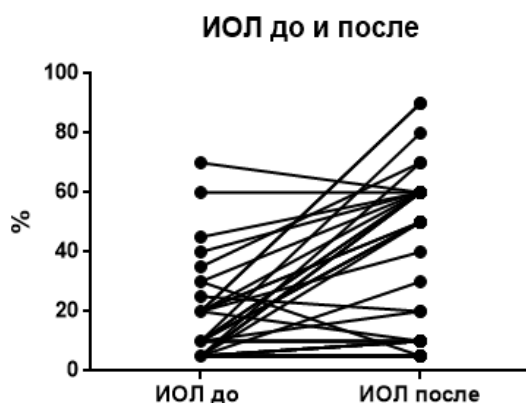


Рисунок 4 — Попарное сравнение уровня ИОЛ до и после лечения

Таблица 17 — Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли в зависимости от класса RCB

Класс RCB	Уровень ИОЛ	
	<50	≥50
I, n=19	8 (42,1%)	11 (57,9%)
II-III, n=31*	15 (48,4%)	14** (45,2%)

* У 2-х больных остаточная опухоль имелась только в лимфатических узлах, в связи с чем уровень ИОЛ не был определен.
 ** У 3-х больных с высоким уровнем ИОЛ в резидуальной опухоли не известен исходный уровень ИОЛ.

Статус лимфатических узлов

До начала лечения у 57 больных по клинико-рентгенологическим данным было заподозрено поражение подмышечных лимфатических узлов. Пункция подозрительных узлов была выполнена 26 больным (45%). При цитологическом исследовании только у 12/26 (46%) больных была получена верификация. Поражение лимфатических узлов у этих больных было в дальнейшем подтверждено при исследовании операционного материала. В остальных 14/26 случаях при клиническом подозрении, но отсутствии цитологического подтверждения предоперационная стадия была изменена с N1 на N0. Ни у одной из этих больных при гистологическом исследовании операционного материала не было обнаружено признаков метастатического поражения. Эти данные говорят о точности цитологической диагностики метастатического поражения

лимфатических узлов. Из 31 больной с cN1, которым не выполнялась пункционная биопсия подмышечных лимфатических узлов, у 19 (61%) было подтверждено их метастатическое поражение при гистологическом исследовании операционного материала. Таким образом, из 43 больных, которым на момент начала лечения была установлена стадия N1, при гистологическом исследовании операционного материала у 31 больной имелись признаки метастатического поражения лимфатических узлов. У всех 76 больных, которым выставилась стадия cN0, не было выявлено признаков метастатического поражения лимфатических узлов. Таким образом, точность установки стадии N1 составила 72% (31/43), N0 — 100%.

Из 31 больной с метастатическим поражением лимфатических узлов при гистологическом исследовании лишь в 14 случаях были обнаружены жизнеспособные опухолевые клетки (при RCBII-III) (таблица 18). В 17 случаях (54,8%) удалось достигнуть полной регрессии в лимфатических узлах.

Таблица 18 — Наличие жизнеспособных метастазов в л/узлах в зависимости от класса RCB

Класс RCB	Жизнеспособные метастазы в лимфатических узлах
I	0/19
II	11/28
III	3/3

3.5 Оценка выживаемости

При медиане времени наблюдения 43,7 месяцев (диапазон 19,0-98,8 месяцев) прогрессирование зафиксировано у 9 больных (7,5%). Медиана времени до прогрессирования составила 15,9 месяцев (диапазон 4,6-35,3 месяцев). У 7 из 9 больных (77,8%) прогрессирование наступило в сроки до 24 месяцев после окончания лечения.

У 3-х больных первым признаком прогрессирования был локальный рецидив. Из 6-ти остальных больных первым проявлением прогрессирования

были метастазы в легкие (3 больные), легкие, кости, яичник (1 больная), печень и кости (1 больная) и головной мозг (1 больная).

Во всей группе больных 3-летняя БРВ составила 91,1%, ОВ — 97,8% (рисунок 5).

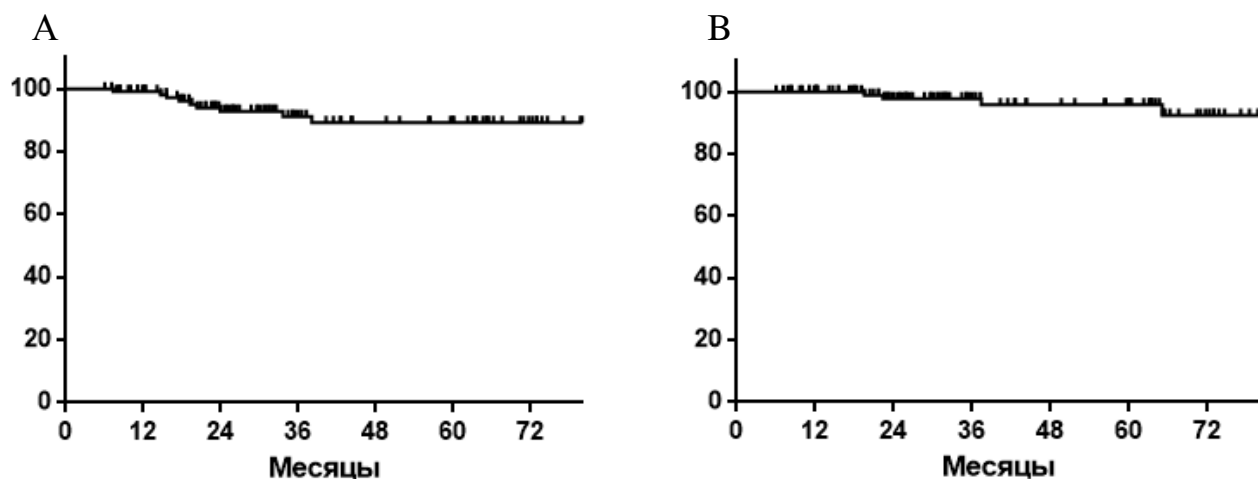


Рисунок 5 — Выживаемость при ТН РМЖ: А — БРВ во всей группе больных, В — ОВ во всей группе больных

При сравнении показателей выживаемости у больных с наличием и отсутствием наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, оказалось, что различий в БРВ нет: 3-летняя БРВ составила 92,4 и 89,9% соответственно (ОР 1,7, 95% ДИ 0,41-6,5, $p=0,5$). Трехлетняя ОВ составила 100% в группе больных с мутациями и 96,5% в группе без мутаций (ОР 0,207, 95% ДИ 0,02-1,5; $p=0,14$) (рисунок 6).

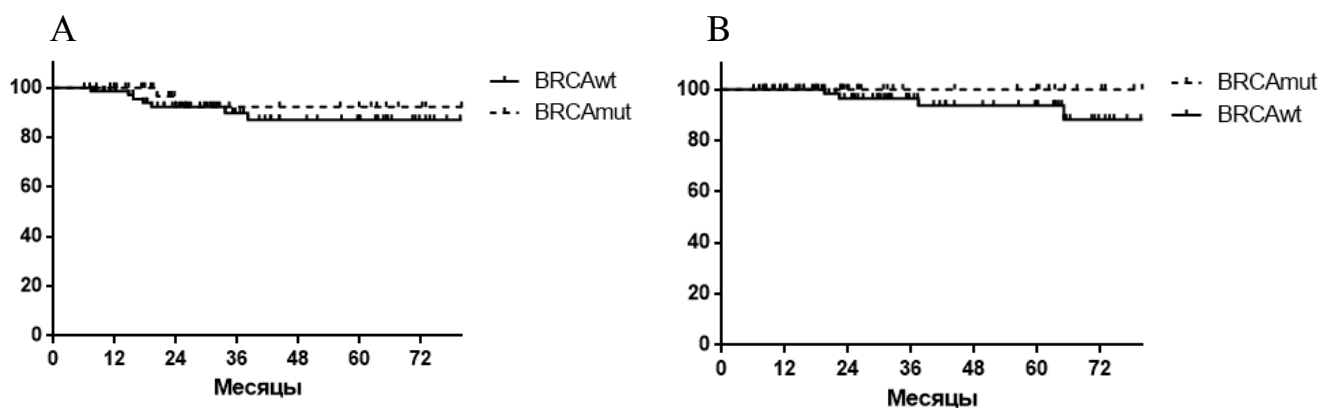


Рисунок 6 — Выживаемость при ТН РМЖ: А — БРВ и В — ОВ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1/2*.

3.5.1 Анализ факторов, влияющих на развитие рецидива и выживаемость в группе ТН РМЖ

Клинико-морфологические характеристики

При анализе значения клинико-морфологических характеристик во всей группе ТН РМЖ было выявлено, что такие факторы, как возраст, размер первичной опухоли, степень злокачественности, наличие герминальной мутации в генах BRCA1/2, уровень Ki67 в первичной опухоли, уровень ИОЛ в первичной опухоли не являются предикторами рецидива (таблица 19).

Таблица 19 — Исходные клинико-морфологические факторы, частота рецидива и БРВ

Фактор	Рецидив n=9	p	3-летняя БРВ, %	ОР, 95% ДИ	p
Возраст, годы					
<40	1/42 (2,4%)		97,1%		
≥40	8/77 (10,4%)	0,15	87,5%	0,2, 0,08-1,2	0,09
Критерий Т					
T1	2/30 (6,8%)		96,3		
T2	7/89 (7,9%)		89,1	0,72,0,17-3,16	0,68
Критерий N					
N0	3/76 (3,9%)		96,4		
N1	6/43 (13,9%)	0,07	82,8	0,3, 0,07-1,1	0,07
Степень злокачественности					
2	4/53 (7,5%)		93,6		
3	5/66 (7,6%)	0,8	88,7	0,78, 0,21-2,9	0,7
Ki67 в первичной опухоли, %					
<80	6/63 (9,5%)		87,1		
≥80	3/56 (5,4%)	0,5	95,7	1,7, 0,47-6,4	0,4
ИОЛ в первичной опухоли, %					
< 40	7/79 (8,9%)		88,9		
≥40	1/16 (6,3%)	0,46	100,0	1,6, 0,28-9,1	0,6

Фактор	Рецидив n=9	p	3-летняя БРВ, %	ОР, 95% ДИ	p
Экспрессия AR					
есть	0/24		100,0		
нет	3/36 (8,3%)	0,27	89,5	4,6, 0,41-50,3	0,2
Мутация <i>BRCA1/2</i>					
есть	2/42 (4,8%)		92,4		
нет	7/74 (9,5%)	0,48	89,9	1,7, 0,41-6,5	0,5

Из характеристик первичной опухоли только поражение регионарных лимфатических узлов показало тенденцию к статистической значимости в отношении риска развития рецидива ($p=0,07$). Ни у одной из 24 больных с экспрессией андрогеновых рецепторов в первичной опухоли не было зафиксировано прогрессирование болезни, в то время как у 3 из 36 больных (8,3%) с отсутствием экспрессии развился рецидив, в том числе у больной с RCB0. Интересно, что частота рецидивов была выше у больных старше 40 лет и при исходном уровне Ki67<80%, что может быть объяснено более низкой частотой RCB0 у этих больных.

При анализе 3-летней БРВ было показано, что тенденцию к статистической значимости имели такие факторы, как возраст и статус регионарных лимфатических узлов. Так, больные моложе 40 лет имели 3-летнюю БРВ 97,1% против 87,5% у больных 40 лет и старше ($p=0,09$). При поражении лимфатических узлов 3-летняя БРВ составила 82,8% против 96,4% у больных с N0 ($p=0,07$).

Факторы, ассоциированные с лечением

Далее был проведен анализ факторов, связанных с лечением, на частоту рецидива и БРВ в группе больных ТН РМЖ. Единственным фактором, ассоциированным с лучшей БРВ была ИДР паклитаксела (таблица 20). Так, 3-летняя БРВ у больных с ИДР паклитаксела $\geq 85\%$ составила 96,5% против 80,8% при ИДР<85% ($p=0,04$). Такие показатели, как число курсов ХТ, время от

окончания ХТ до операции, ИДР доксорубицина и цисплатина, вариант адъювантной терапии не показали значимого влияния на частоту рецидивов и БРВ.

Таблица 20 — Факторы, ассоциированные с лечением, частота рецидивов и БРВ

Фактор	Рецидив n=9	р	3-летняя БРВ, %	ОР, 95% ДИ	р
Число курсов 8 <8	7/96 (7,3%) 2/23 (8,7%)	0,64	91,3 90,0	0,82, 0,15-4,3	0,8
Время от окончания ХТ до операции <4 недель ≥4 недель	4/56 (7,1%) 5/63 (7,9%)	0,7	93,1 89,9	1,38, 0,37-5,1	0,24
Редукция дозы да нет	5/61 (8,2%) 4/58 (6,7%)	0,76	86,7 93,7	0,6, 0,17-2,4	0,5
ИДР доксорубицина <85% ≥85%	6/51 (11,8%) 3/68 (4,4%)	0,16	82,5% 96,3%	3,3, 0,89-13,2	0,07
ИДР цисплатина <85% ≥85%	4/40 (10%) 5/79 (6,3%)	0,64	83,2% 93,7%	0,51, 0,11-2,0	0,13
ИДР паклитаксела <85% ≥85%	6/46 (13,0%) 3/73 (4,1%)	0,09	80,8% 96,5%	0,26, 0,059-0,93	0,04
Адъювантная терапия нет САФ, другое капецитабин	3/55 (5,5%) 5/45 (11,1%) 1/19 (5,2%)	0,38	90,1 90,5 90,9		0,72

Медианы СД и ИДР всех трех химиопрепаратов не отличались у больных с рецидивом и без (таблица 21).

Таблица 21 — Медианы СД и ИДР химиопрепаратов у больных с рецидивами и без

	Рецидив есть	Рецидива нет	p
Медиана СД доксорубицина, % (диапазон)	92,5 (50-100)	100,0 (62,5-100)	0,4
Медиана СД цисплатина, % (диапазон)	100,0 (50-100)	100,0 (62,5-100)	0,35
Медиана СД паклитаксела, % (диапазон)	100,0 (50-100)	100,0 (62,5-100)	0,67
Медиана ИДР доксорубицина, % (диапазон)	82,0 (71,8-98,2)	88,0 (50-100)	0,35
Медиана ИДР цисплатина, % (диапазон)	89,0 (71,8-98,2)	89,5 (66,2-100)	0,48
Медиана ИДР паклитаксела, % (диапазон)	82,0 (71,8-98,2)	89,0 (58,3-100)	0,28

Факторы, ассоциированные с резидуальной опухолью

Мы провели анализ факторов, связанных с распространенностью и характеристиками резидуальной опухоли на отдаленные результаты лечения. При достижении RCB0 частота рецидивов была достоверно ниже, чем при наличии резидуальной опухоли (2,9% против 13,7%, $p=0,037$) в целом, а также при сочетании классов RCB0+1 против RCBII+III (4,6% против 16,1%, $p=0,05$).

Из характеристик резидуальной опухоли, отметим, что при уровне Ki67 менее 20% частота рецидивов был в 3 раза меньше по сравнению с уровнем 20% и более (8,3% против 30,8%) (таблица 22). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов при низком и высоком уровне ИОЛ в резидуальной опухоли. Далее мы проанализировали динамику изменения ИОЛ в процессе ХТ. Оказалось, что если уровень ИОЛ повысился с низкого (<40%) в первичной опухоли до высокого ($\geq 50\%$) в резидуальной, это было благоприятным фактором, ни у одной из 18 больных не было зафиксировано прогрессирования

болезни. В то же время, если уровень ИОЛ не менялся, то есть был низкий и остался низким или был высоким и остался высоким, частота рецидивов составила 26,1% ($p=0,02$).

Таблица 22 — Факторы, ассоциированные с резидуальной опухолью и БРВ

Фактор	Рецидив n=7	p	3-летняя БРВ	ОР, 95% ДИ	p
Резидуальная опухоль нет есть	2/68 (2,9%) 7/51 (13,7%)	0,037	96,5 83,5	0,18, 0,05-0,74	0,017
Класс RCB 0+I II+III	4/87 (4,6%) 5/31 (16,1%)	0,05	95,8 71,5	0,23, 0,03-0,67	0,015
Ki67 в резидуальной опухоли, % <20 ≥20	1/12 (8,3%) 4/13 (30,8%)	0,3	91,7 60,9	0,17, 0,05-0,97	0,046
ИОЛ в резидуальной опухоли, % <50 ≥50	5/23 (21,7%) 2/25 (8%)	0,22	72,3 88,9	2,9, 0,63-12,4	0,17
ИОЛ не изменились повысились	6/23 (26,1%) 0/18	0,02	72,3 100	0,17, 0,03-0,82	0,03
RCB0-I RCBII-III+Ki67<20% RCBII+III+Ki67≥20%	4/87 (4,6%) 1/12 (8,3%) 4/13 (30,8%)	0,005	95,8 90,9 60,9		0,006
RCB0-I RCBII+III+ИОЛ ≥50 RCBII+III+ИОЛ <50%	4/87 (4,6%) 1/14 (7,1%) 4/16 (25,0%)	0,02	95,8 66,8 66,7		0,004
RCB0-I RCBII+III+ ИОЛ повысились RCBII+III+ИОЛ не изменились	4/87 (4,6%) 0/11 4/15 (26,7%)	0,013	95,8 100 66,5		0,0013

Далее мы объединили информацию по классам RCB и уровням Ki67, ИОЛ и динамикой ИОЛ в резидуальной опухоли. Было показано, что риск рецидива был достоверно выше при RCBII-III и уровне KI67 \geq 20%, уровне ИОЛ<50% и отсутствии изменения уровня ИОЛ.

Был проведен многофакторный анализ, который показал, что только интеграция данных по классам RCB и изменению уровня ИОЛ имела прогностическую значимость в отношении риска рецидива (ОШ 11,25, 95%ДИ 2,35-53,7, p=0,002).

Безрецидивная выживаемость в группе ТН РМЖ

Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 96,5%, у больных с резидуальной опухолью — 83,5% (HR 0.18, 95%ДИ 0,05-0,74; p=0,017) (рисунок 7). Пятилетняя ОВ составила 98,1% для больных с пПР и 92,4% для больных с резидуальной опухолью (ОР 0,23, 95% ДИ 0,03-1,792, p=0,17).

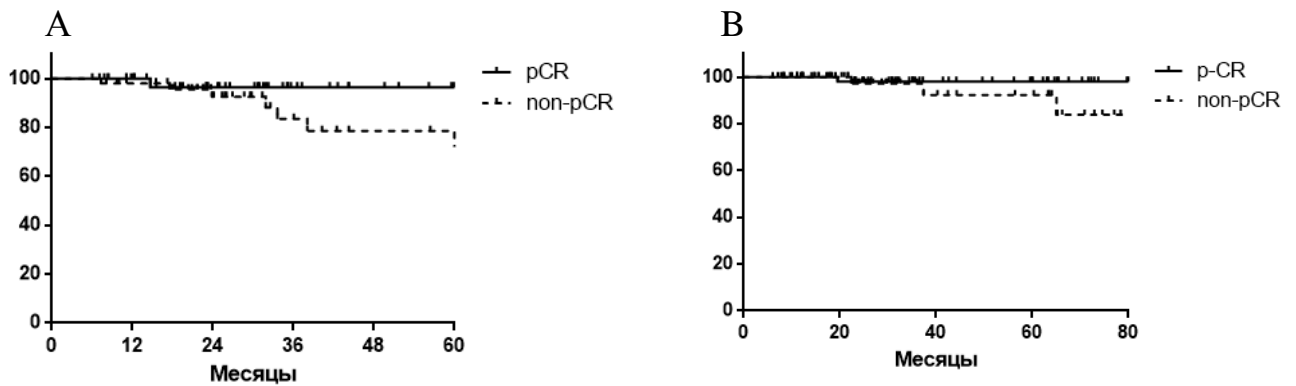


Рисунок 7 — Выживаемость в группе ТН РМЖ при достижении и не достижении RCB0: А — БРВ, В — ОВ

Далее мы проанализировали выживаемость в зависимости от классов RCB, классы RCBII и III объединены в связи с небольшим количеством случаев. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 96,5%, при RCB I — 93,3% и 71,5% при RCBII+III (p=0,087) (рисунок 8).

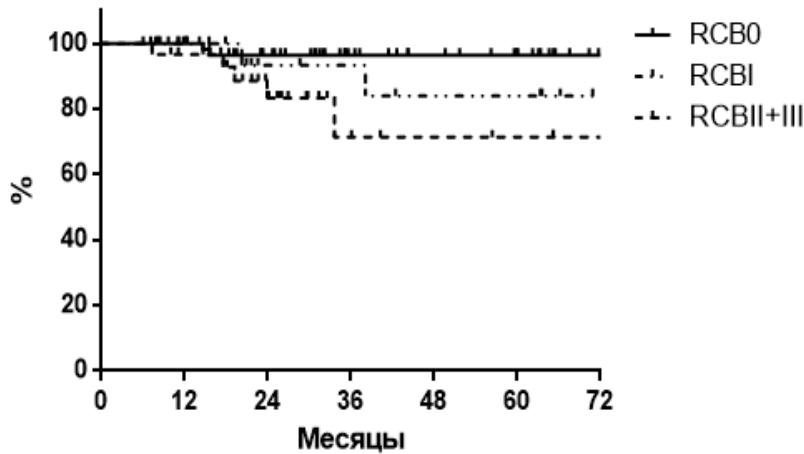


Рисунок 8 — БРВ при ТН РМЖ при RCB0, RCB I и RCB II+III

Поскольку показатели 3-летней БРВ для больных с RCB I были близки к показателям больных с RCB0, мы объединили эти две группы и сравнили результаты с выживаемостью больных с RCB II+III. Трехлетняя БРВ при RCB0+I составила 95,8% против 71,5% с RCB II+III (ОР 0,23, 95%; ДИ 0,03-0,67; $p=0,015$) (рисунок 9).

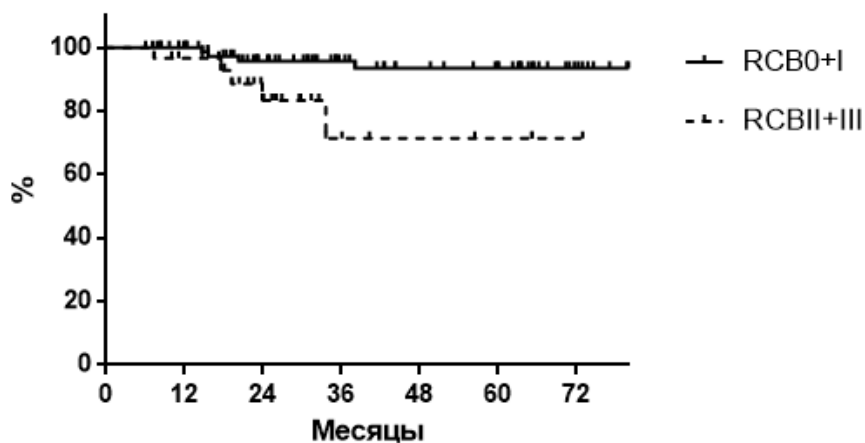


Рисунок 9 — БРВ при ТН РМЖ при RCB0+I и RCB II+III

При анализе влияния на выживаемость факторов, ассоциированных с резидуальной опухолью, значимыми оказались такие факторы как уровень Ki67 в резидуальной опухоли и динамика изменения уровня ИОЛ. Так, 3-летняя БРВ больных с уровнем Ki67 в резидуальной опухоли $<20\%$ составила 91,7% против 60,9% у больных с $Ki67 \geq 20\%$ (ОР 0,17, 95%ДИ 0,05-0,97; $p=0,046$) (рисунок 10).

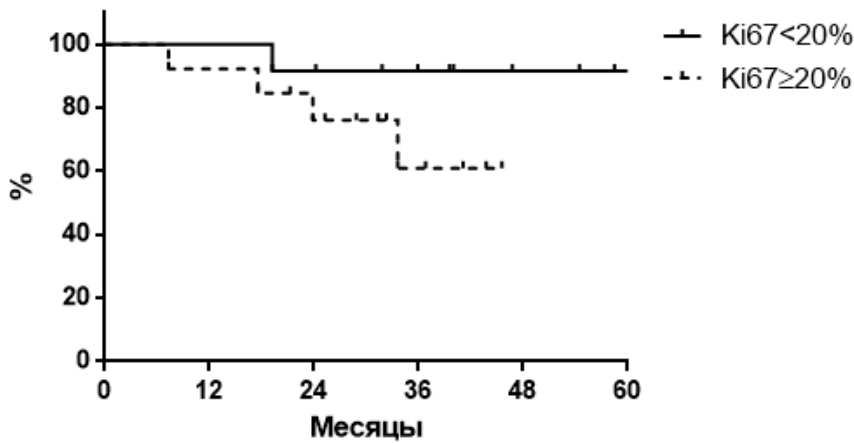


Рисунок 10 — БРВ при ТН РМЖ в зависимости от уровня Ki67 в резидуальной опухоли

Трехлетняя БРВ больных, у которых уровень ИОЛ повысился составила 100% против 72,3% у больных без изменения уровня ИОЛ (ОР 0,17, 95% ДИ 0,033-0,82; $p=0,03$) (рисунок 11).

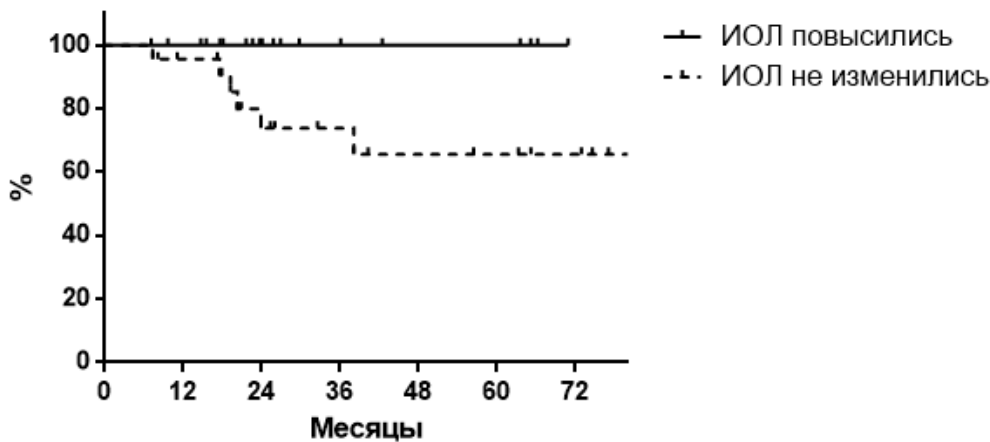


Рисунок 11 — БРВ при ТН РМЖ в зависимости от динамики ИОЛ

Далее мы интегрировали данные по Ki67 и динамики ИОЛ с классами РСВ. Это позволило еще более четко разграничить опухоли с хорошим и плохим прогнозом. Так, двухлетняя БРВ больных с РСВ0+I, РСВII+III и Ki67 < 20% составила 95,8% и 90,9% против 60,9% у больных с РСВII+III и Ki67 ≥ 20% ($p=0,006$) (рисунок 12).

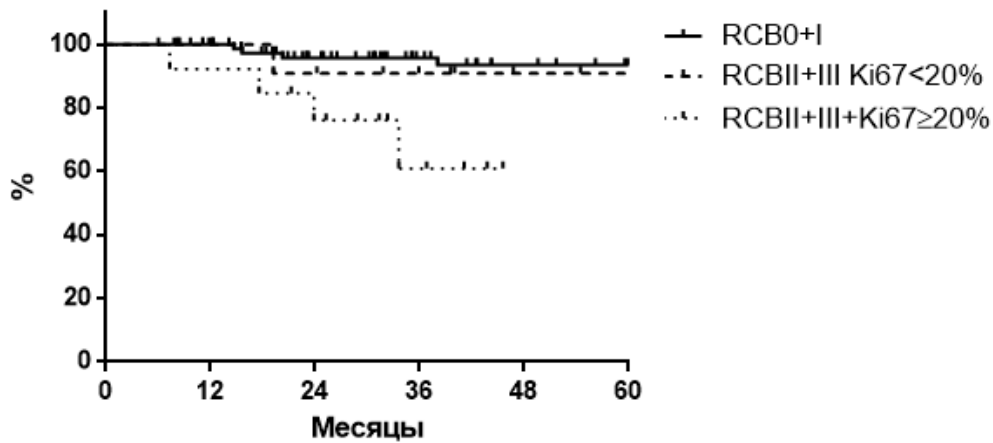


Рисунок 12 — БРВ при ТН РМЖ в зависимости от класса RCB и уровня Ki67 в резидуальной опухоли

Трехлетняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III с повышением ИОЛ составила 95,8% и 100% против 66,5% у больных с RCBII+III, у которых уровень ИОЛ не изменился ($p=0,0013$) (рисунок 13).

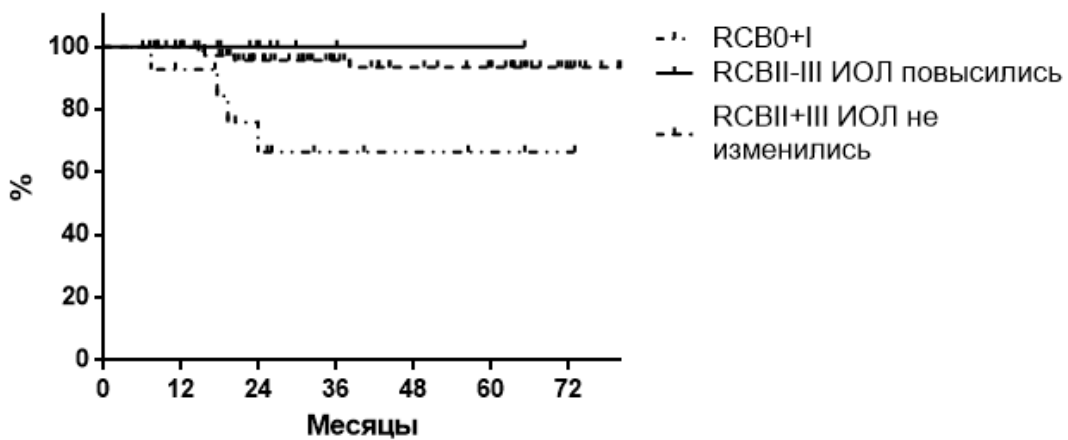


Рисунок 13 — БРВ при ТН РМЖ в зависимости от класса RCB и динамики ИОЛ

Адьювантная ХТ

Как уже упоминалось, часть больных в группе ТН РМЖ в нашем исследовании не получали адьювантную ХТ, часть получали CAF/АС, часть — капецитабин (таблица 4). Еще несколько больных получали другие варианты адьювантной терапии. В целом не было отмечено влияние адьювантной ХТ или

ее отсутствие на частоту рецидива. Наибольший интерес представляет определение роли адъювантного назначения капецитабина, стандартной на сегодняшний день терапии, у больных с высоким риском рецидива после платиносодержащей ХТ. В таблице 23 приведена частота рецидива в зависимости от варианта адъювантной терапии при высоком уровне Ki67 или отсутствии динамики ИОЛ в резидуальной опухоли.

Таблица 23 — Частота рецидива в зависимости от варианта адъювантной ХТ при наличии неблагоприятных факторов

	ИОЛ не изменились	Ki67≥20%		
Адъювантная ХТ	Рецидив			
Не проводилась	1/5 (20%)	p=0,47	2/2	p=0,014 (капецитабин против без капецитабина)
CAF/АС/другое	4/11 (36%)		2/2	
Капецитабин	1/8 (12,5%)		0/9	

Конечно, при таком небольшом количестве случаев, сложно делать однозначные выводы. Но есть основания предполагать, что капецитабин может работать, по крайней мере у больных с высоким уровнем Ki67. В любом случае, других вариантов лечения не сегодняшний день нет. Учитывая невысокую стоимость и низкую токсичность капецитабина, считаем целесообразным назначать его в качестве адъювантной терапии при наличии высокого риска рецидива по результатам НА ХТ.

3.6 Обсуждение

ТН РМЖ имеет агрессивную биологию и характеризуется высокой частотой рецидивирования, что требует поиска новых эффективных подходов к лечению. Было показано, что достижение пПР после проведения НАХТ существенно улучшает прогноз этой группы больных. В своем исследовании мы оценивали эффективность короткого курса неадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ у больных ранними стадиями ТН РМЖ. Частота

достижения пПР (RCB0 по системе RCB) во всей группе больных составила 57%. Эти результаты подтверждают данные нашего предыдущего анализа этого же режима на 40 больных, где частота пПР составила 65% [112]. Также эти данные совпадают с результатами, полученными Frasci с соавт. при назначении схожего режима (цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 50 мг/м², паклитаксел 120 мг/м² еженедельно 8 введений с поддержкой ГКСФ). В исследование были включены 74 пациентки, частота достижения пПР составила 62% [65].

В то же время частота достижения пПР (RCB0) в нашем исследовании превышает таковую при проведении стандартных антрациклин/таксан содержащих режимов. Так, при проведении 4-х курсов ЕС (90/600 мг/м²) и 4-х курсов доцетаксела (100 мг/м²) частота пПР (урT0) при операбельном TN PMЖ составила 35% (Alba E, 2012, [35]), 12-ти еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²), затем 4 курсов FEC (500/100/500 мг/м²) — 26,3% (Ando M., 2014 [37]). При проведении наиболее адекватного (согласно рекомендациям NCCN) на сегодняшний момент HA режима — 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²), затем 4-х курсов AC (60/600 мг/м²) в дозоинтенсивном режиме (1 раз в 2 недели) — частота пПР (урT0/is, урN0) составила 41% у 107 больных со II стадией заболевания (Sikov W.M., 2014 [39]). В исследовании BrighTNess при проведении аналогичного режима удалось достичь пПР у 31% из 158 больных, 84% имели II стадию (Loibl S., 2018 [113]).

При сопоставлении результатов нашего исследования с результатами вышеуказанных исследований, где к антрациклин/таксан содержащим режимам добавлялись препараты платины, можно говорить об их схожей эффективности. Так, при 4-х курсов ЕС (90/600 мг/м²) и 4-х курсов доцетаксела (75 мг/м²) и карбоплатина AUC6 частота пПР (урT0) составила 35% (Alba E., 2012), 12-ти еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²) в комбинации с карбоплатином AUC5 4 курса, затем 4 курсов FEC (500/100/500 мг/м²) — 61,2% (Ando M., 2014). При проведении HA режима по схеме 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м²) в комбинации с карбоплатином AUC6 4 курс а, затем 4-х курсов AC (60/600 мг/м²) в дозоинтенсивном режиме (1 раз в 2 недели) — частота пПР

(ypT0/is,ypN0) составила 47% у 111 больных со II стадией заболевания (Sikov W.M., 2014). При таком же режиме в BrighTNess частота пПР составила 58% (Loibl S., 2018).

При сопоставимости результатов надо отметить, что в вышеуказанных исследованиях длительность проводимой терапии составила от 20 до 24 недель против 8 недель в нашем исследовании. Но главное, нам удалось достичь такой высокой частоты пПР (RCB0) при меньшей дозовой нагрузке химиопрепаратов. Так, СД доксорубицина при стандартных режимах составляет 240 мг/м^2 против 200 мг/м^2 при нашем режиме, паклитаксела 960 мг/м^2 против 800 мг/м^2 .

Таким образом, в своем исследовании мы показали возможность деэскалации системной терапии при раннем ТН РМЖ за счет проведения короткого курса неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ.

Мы провели анализ факторов, влияющих на частоту достижения RCB0. Помимо стандартного набора клинико-морфологических характеристик, мы ввели в анализ такие показатели как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ в опухоли. При анализе факторов, ассоциированных с характеристиками больного и опухоли независимое положительное предиктивное значение в отношении RCB0 показали возраст < 40 лет ($p=0,024$), индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ ($p=0,007$) и уровень ИОЛ $\geq 40\%$ ($p=0,054$). И если значение молодого возраста и высокой пролиферативной активности опухоли давно известно, то данные о значении уровня ИОЛ только начинают накапливаться. Так в мета-анализе German Breast Cancer Group при ТН подтипе RCB0 был достигнут в 31% случаев при низком и промежуточном уровне ИОЛ (низкий $\leq 10\%$, промежуточный 11-59%) и в 50% при высоком уровне ($\geq 60\%$) [97]. В исследовании GeparSixto при высоком уровне ИОЛ ($\geq 60\%$) в группе с карбоплатином частота достижения пПР составила 74 % против 46% при низком уровне при тройном негативном подтипе. В нашем исследовании получены сходные результаты, частота пПР (RCB0) при ИОЛ $\geq 40\%$ составила 75% и 50,6% при низком уровне [102].

Большой интерес представляет изучение различных вариантов лечения для больных с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. В последние годы повысилась настороженность врачей и, как следствие, выявляемость мутаций, а информация об эффективности лечения у них основывается на ретроспективных, зачастую противоречивых данных с очень малым числом участников. Основной вопрос, который обсуждается в этой связи, это использование препаратов платины. Проведенный нами анализ всех последних исследований (см. обзор литературы) говорит о высокой чувствительности BRCA-ассоциированных раков к ХТ вообще, а не к какому-то специфическому режиму в частности. Так, частота пПР составляет порядка 50-60% при всех режимах (бесплатиновых, безантрациклиновых, платиносодержащих). В наше исследование были включены 42 больные с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*. Частота пПР (RCB0) у них составила 59,5%, что полностью согласуется с данными литературы. Интересно, что частота достижения RCB0 у больных без мутаций не отличалась от таковой у больных с мутациями и составила 56,8%. То есть, можно говорить о том, что проведение данного режима ХТ позволяет приблизить частоту достижения RCB0 у больных без мутаций к высокочувствительным к ХТ BRCA-ассоциированным опухолям, даже несмотря на то, что в группе с мутациями было больше больных молодого возраста и с более ранними стадиями.

Поскольку опухоли при наличии и отсутствии *BRCA1/2* мутаций могут отличаться по своей биологии от спорадических раков, мы провели анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 отдельно для больных с мутациями и без. При анализе клинико-морфологических характеристик у больных с мутациями было показано независимое положительное предиктивное значение в отношении RCB0 критерия T1 ($p=0,025$) и уровня ИОЛ $\geq 40\%$ ($p=0,05$). Так, частота RCB0 составила 85,7% при ИОЛ $>40\%$ против 46,4% при $<40\%$. Мы не нашли в литературе сообщений о влиянии уровня ИОЛ на эффективность ХТ у больных BRCA-ассоциированными раками. Интересно, что такие стандартные характеристики опухоли, как степень злокачественности и уровень Ki67 не влияли на частоту достижения RCB0.

Для больных без герминальных мутаций положительное предиктивное значение в отношении RCB0 имели возраст < 40 лет ($p=0,014$) и индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ ($p=0,019$). То есть, как и предполагалось, разные факторы влияют на достижение RCB0 у больных BRCA-ассоциированными и спорадическими раками.

Далее был проведен анализ факторов, связанных с лечением, на частоту достижения RCB0. Выяснилось, что такие факторы, как число курсов НАХТ (8 против < 8), редукция доз химиопрепаратов, время от окончания последнего курса ХТ до оперативного вмешательства (менее 4-х против ≥ 4), суммарные дозы химиопрепаратов не влияли на частоту достижения RCB0. А вот интенсивность дозового режима каждого из химиопрепаратов имело значимое влияние на частоту RCB0.

Мы проанализировали отдельно больных моложе 50 лет и 50 лет и старше, так как ИДР всех химиопрепаратов была ниже в старшей возрастной группе. Далее мы провели анализ больных моложе 50 лет в зависимости от наличия и отсутствия мутаций *BRCA1/2*. Выяснилось, что больные без мутаций лучше выдерживали высокую дозовую нагрузку и были более чувствительны к ее снижению. Существенное увеличение частоты RCB0 наблюдается только при ИДР каждого препарата более 95%. Несколько иная картина наблюдалась у больных этой же возрастной группы, но с наличием мутаций. Они оказались менее чувствительны к изменению ИДР, увеличение частоты RCB0 у них наблюдается уже при ИДР более 90%. Поскольку ИДР оказывает большее влияние на частоту RCB0, чем СД препаратов, мы рекомендуем чаще применять редукцию дозы химиопрепаратов, а не отмену введения ХТ, с целью поддержания ИДР. Учитывая высокую значимость поддержания ИДР для больных без мутаций, оптимальным для них является снижение ИДР каждого из препаратов не ниже 86%. Так, частота RCB0 при ИДР 86% и более для доксорубина составила 77,8%, цисплатина — 78,6%, паклитаксела — 78,6%. У больных с мутацией необходимо поддержание ИДР не ниже 81%, частота RCB0 при этом составляет 72% для доксорубина, 73,9% для цисплатина, 77,3% для паклитаксела.

У больных 50 лет и старше частота РСВ0 при ИДР каждого из химиопрепаратов от 86 до 90% и от 96 до 100% существенно не отличалась. В связи с этим, а также учитывая плохую переносимость высокой ИДР, считаем целесообразным начинать лечение этих больных с редуцированной дозы каждого из препаратов до 90%.

Единственным исследованием, которое изучало влияние дозовой интенсивности на частоту пПР, является исследование GeparSixto. Напомним, что больные ТН РМЖ в этом исследовании получали паклитаксел 80 мг/м², непегилированный липосомальный доксорубицин 20 мг/м² еженедельно, бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 недели +/- карбоплатин АUC 1,5 (2,0 для первых 329 больных) еженедельно в течение 16 недель. При анализе дозовой интенсивности выяснилось, что частота пПР не повышалась при увеличении медианы интенсивности дозы каждого из 3-х химиопрепаратов более 50%. Более того, при увеличении медианы интенсивности дозы выше 80% отмечалось снижение частоты пПР. Несоответствие наших результатов этим данным может объясняться разным набором химиопрепаратов и разной длительностью лечения, а также тем, что в исследовании GeparSixto влияние ИДР на эффективность терапии оценивалось во всей группе больных независимо от возраста и BRCA статуса. В то время как наше исследование показало, что возраст и наличие мутации *BRCA1/2* могут влиять на чувствительность к изменению ИДР.

При медиане времени наблюдения 39,7 месяцев 3-летняя БРВ во всей группе больных составила 91,1%, ОВ — 97,8%.

В исследовании GeparSixto при медиане наблюдения 47,3 месяца, 3-летняя БРВ у больных ТН РМЖ, получавших карбоплатин, составила 86,1%, 3-летняя ОВ — 91,9% [114]. Надо отметить, что в исследовании GeparSixto 91% больных имели опухоли T₁₋₂ в отличие от 100% в нашем исследовании и 5% имели статус регионарных лимфатических узлов N2-3, в наше исследование такие больные не включались. При этом число больных с N1 было одинаковым (38 и 36%), а опухолей T2 было больше в нашем исследовании (65 и 75% соответственно).

В исследовании Frasci с соавт, упомянутом выше, при медиане наблюдения 41 месяц, 3-летняя БРВ составила 83%, 3-летняя ОВ — 96%. В это исследование включались больные с более распространенными опухолями, чем в наше исследование. Так, 52,7% больных имели опухоли Т3, 59,4% характеризовались как N1 и 5,5% как N2.

В исследовании CALGB 40406 при медиане наблюдения 39 месяцев 3-летняя БРВ в группе с карбоплатином составила 76,5%, 3-летняя ОВ — 81,9%. Больные, включенные в это исследование, также имели более распространенные стадии болезни, так, 23% имели опухоли Т3-4 и 8% — N2-3.

Таким образом, наиболее близкой к нашей популяции больных представляется популяция больных в исследовании GeparSixto. При этом показатели выживаемости сопоставимы, хотя длительность лечения в GeparSixto была 16 недель против 8 недель в нашем исследовании.

Как уже говорилось, большой интерес представляет накопление данных по эффективности лечения больных с герминальными мутациями *BRCA1/2* в целом и в сравнении с результатами лечения больных без мутаций. В нашем исследовании не было выявлено различий в БРВ и ОВ среди больных с мутациями и без. Так, 3-летняя БРВ составила 92,4 и 89,9% соответственно (ОР 1,7, 95% ДИ 0,41-6,5, $p=0,5$). Трехлетняя ОВ составила 100% в группе больных с мутациями и 96,5% в группе без мутаций (ОР 0,207, 95% ДИ 0,02-1,5; $p=0,14$).

Одним из немногих исследований, в котором упоминается выживаемость больных с мутациями *BRCA1/2* после современной НАХТ является все тоже GeparSixto. Так 3-летняя БРВ в группе с карбоплатином составила 86,3% [115]. Так же как и в нашем исследовании, не было различий в выживаемости с больными без мутаций — 85,3%.

В исследовании Paluch-Shimon et al. (2016) [58], в котором 34 больные *BRCA*-ассоциированным раком получали 4 курса АС каждые 2 недели, затем еженедельный паклитаксел, 5-летняя БРВ составила 82,4%. В этом исследовании 33% больных имели опухоли Т3-4 и 15% больных имели статус регионарных лимфатических узлов N2-3. Интересно, что в этом исследовании авторы не

обнаружили значимых отличий в выживаемости при достижении и недостижении пПР у больных с мутациями. В нашем исследовании тоже не было обнаружено достоверных отличий у этой категории больных в отличие от больных без мутаций. Отчасти, это связано с небольшим количеством больных и рецидивов в обоих исследованиях. Но, возможно, есть и другие объяснения. Так, в нашем исследовании у 58% больных с мутациями наблюдалось повышение уровня ИОЛ в резидуальной опухоли в отличие от 30,7% у больных без мутаций, что, как мы показали, является благоприятным признаком в отношении выживаемости. То есть больные с мутациями могут иметь более благоприятный профиль резидуальной опухоли, что приводит к отсутствию различий в выживаемости между больными с пПР и без.

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляет изучение факторов, влияющих на частоту рецидива и выживаемость больных. Мы разделили эти факторы на 3 группы: клинико-морфологические характеристики больных, факторы, ассоциированные с лечением, и факторы, характеризующие наличие и особенности резидуальной опухоли.

При анализе показателей первой группы выяснилось, что такие клинико-морфологические характеристики как размер первичной опухоли, степень злокачественности, индекс Ki67, экспрессия андрогеновых рецепторов, уровень ИОЛ, наличие *BRCA1/2* мутации не оказывают достоверного влияния на частоту рецидива и выживаемость. Тенденцию к статистической значимости в отношении худшей 3-летней БРВ показали возраст 40 лет и старше и поражение регионарных лимфатических узлов.

При анализе факторов, связанных с лечением, такие показатели, как количество курсов ХТ, редукция дозы химиопрепаратов, временной интервал между окончанием ХТ и операцией, а также проведение адьювантной ХТ не оказывали влияния на частоту рецидивов и БРВ. Более высокие показатели выживаемости наблюдались у больных, которые получили 85% и более ИДР доксорубицина и паклитаксела, очевидно, что это связано с более высокой частотой достижения пПР (RCB0) у этих больных.

Наиболее интересные данные были получены при изучении факторов, связанных с наличием и характеристиками резидуальной опухоли. При наличии резидуальной опухоли частота рецидивов была достоверно выше, чем при достижении RCB0. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при достижении RCB0 составила 96,5%, у больных с резидуальной опухолью 83,5% ($p=0,017$).

В исследовании GeparSixto независимо от варианта лечения при достижении пПР 3-летняя БРВ у больных без мутаций *BRCA1/2* составила 96,1%, с мутациями — 95,5%. Напротив, без пПР, 3-летняя БРВ у больных без мутаций составила 65,4% и 62,7% при наличии мутаций.

В исследовании Frasci с соавт, 3-летняя БРВ при достижении пПР составила 97%, при наличии резидуальной опухоли — 61%. В исследовании CALGB 40406 сообщаются только результаты выживаемости у больных с пПР в молочной железе и независимо от варианта лечения. Так, 3-летняя БРВ составила 84,8% у больных с пПР и 61,8% у больных без пПР.

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с результатами других исследований а также с данными, полученными в мета-анализе STNeoBC, которые говорят о строгой корреляции между достижением пПР и выживаемостью. Обращает на себя внимание более высокие показатели выживаемости больных с резидуальной опухолью в нашем исследовании 83,5% против порядка 60-65% в других исследованиях, что, по-видимому, в первую очередь можно объяснить меньшей распространенностью опухолевого процесса в нашей популяции. Кроме того, 19 больных в нашем исследовании при RCBII-III получали адъювантную терапию капецитабином.

Поскольку мы оценивали резидуальную опухоль согласно современной классификации RCB, мы проанализировали выживаемость больных с RCB0 (то есть пПР), RCB1 (близкие к пПР) и с RCBII+III. Показатели 3-летней БРВ для RCB0 и при RCB1 были очень близки и составили 96,5 и 93,3% соответственно в отличие от 71,5% при RCBII+III ($p=0,087$). Наши данные подтверждают результаты исследования MDACC LAB 98-240, где именно для ТН РМЖ было показано, что выживаемость больных с RCB0 и RCB1 не отличалась, но была

значительно выше, чем при RCBII+III. Таким образом, мы подтвердили важность оценки резидуальной опухоли по системе RCB, что позволяет получить важную прогностическую информацию.

Поскольку не все больные даже с выраженной резидуальной опухолью имеют прогрессирование болезни, большой интерес представляет изучение характеристик резидуальной опухоли, которые могут давать дополнительную прогностическую информацию помимо класса RCB. Мы изучали роль индекса пролиферации Ki67 и уровень ИОЛ в резидуальной опухоли. Оказалось, что низкий уровень Ki67 (менее 20%), а также повышение ИОЛ на фоне проведения НАХТ (с менее 40% в первичной опухоли до 50% и более в резидуальной) достоверно коррелируют с лучшей БРВ. Далее мы объединили данные по уровню Ki67, динамике ИОЛ и классам RCB. Это позволило еще более четко разделить резидуальные опухоли хорошего и плохого прогноза. Так, 3-летняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III и Ki67<20% составила 95,8%, 90,9 % против 60,9% у больных с RCBII+III и Ki67≥20% (p=0,006). Наши результаты согласуются с данными А. Sheri [105], которые убедительно показали, что сочетание информации по классам RCB и уровню Ki67 имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности.

Не было получено достоверных различий в выживаемости в зависимости от уровня ИОЛ в резидуальной опухоли. В то время как при повышении уровня ИОЛ в процессе НАХТ выживаемость была достоверно лучше, чем при отсутствии динамики (низкие-низкие, высокие-высокие). Повышение ИОЛ отмечено у 18 больных и ни у одной из них не отмечено прогрессирование процесса, причем у 4-х из них был высокий уровень Ki67 и у 5 — жизнеспособные клетки в лимфатических узлах. Можно предположить, что динамика ИОЛ имеет даже большее прогностическое значение, чем уровень Ki67. При объединении данных по уровню и динамике ИОЛ с классами RCB были получены следующие результаты: высокий уровень ИОЛ, а особенно повышение уровня ИОЛ в резидуальной опухоли имели значимое положительное влияние на выживаемость. Трехлетняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III с повышением ИОЛ составила

95,8%, 100% против 66,5% у больных с РСВП+III, у которых уровень ИОЛ не изменился ($p=0,0013$). То есть такой простой показатель, который не требует никаких дополнительных затрат, кроме нескольких лишних минут при просмотре гистологических препаратов патоморфологом, позволяет перевести часть больных с выраженной резидуальной опухолью в группу хорошего прогноза. В литературе лишь несколько исследований изучало роль ИОЛ в резидуальной опухоли при тройном негативном РМЖ после антрациклин/таксансодержащей ХТ. В основном они говорят о положительном прогностическом значении высокого уровня ИОЛ в резидуальной опухоли на выживаемость. Так, в исследовании Dieci, больные с высоким уровнем ИОЛ ($>60\%$) имели значительно более высокие показатели 5-летней безметастатической выживаемости по сравнению с больными, у которых опухоли имели низкое содержание ИОЛ, 81,5% и 46% соответственно [109]. Кроме того, авторы провели анализ динамики ИОЛ в 19 случаях и отметили, что в 4-х случаях уровень ИОЛ был высоким до и после лечения, а в остальных случаях он изменился с низкого на высокий. В нашей работе рост ИОЛ отмечен в 47% случаев. Небольшое количество случаев не позволило авторам оценить влияние динамики ИОЛ на выживаемость. В недавно опубликованной работе тех же авторов, изучалась дополнительная к классам РСВ прогностическая роль ИОЛ в резидуальной опухоли. Авторы показали, что уровень ИОЛ достоверно коррелирует с выживаемостью. Наибольшее положительное прогностическое значение высокого уровня ИОЛ отмечалось для РСВП в отличие от РСВШ. Так, 3-летняя БРВ при РСВП и уровне ИОЛ $\leq 20\%$ составила 57% и 83% при уровне ИОЛ $>20\%$ [116].

В работе Miyashita (2015), изучалась прогностическая значимость ИОЛ и их субпопуляций в резидуальной опухоли на выживаемость больных ТН РМЖ. Как и в нашем исследовании, уровень ИОЛ в целом не оказывал достоверного влияния на выживаемость. В то же время высокий уровень CD8⁺ ИОЛ и отношение CD8/FOXP3 коррелировали с лучшими показателями БРВ. Кроме того, авторы показали, что повышение уровня CD8⁺ ИОЛ с низкого на высокий также имело положительное прогностическое значение. Так, 5-летняя БРВ составила 74% при

значительном повышении уровня CD8⁺ ИОЛ и всего 20 % при незначительном повышении этого показателя [117].

Еще один аспект, о котором необходимо упомянуть. Когда говорят о недостатках неадьювантного подхода, в первую очередь имеют в виду невозможность точного стадирования, что может привести к недостаточному или наоборот избыточному лечению. В нашем исследовании у всех больных, которым до начала лечения выставлялась стадия N0, не было обнаружено признаков поражения лимфатических узлов. В случае подозрения на их поражение в ряде случаев выполнялась пункционная биопсия, в 45% случаев была получена верификация, что было в дальнейшем подтверждено при исследовании операционного материала. В 14 случаях при клиническом подозрении, но отсутствии цитологического подтверждения, предоперационная стадия была изменена с N1 на N0. Ни у одной из этих больных при гистологическом исследовании операционного материала не было обнаружено признаков метастатического поражения. Эти данные говорят о точности цитологической диагностики метастатического поражения лимфатических узлов и необходимости ее выполнения всем больным с подозрением на N+. Но в то же время наше исследование показало, что информация, которую мы получаем в результате проведения НАХТ, несет гораздо большую прогностическую значимость, чем распространенность опухолевого процесса. Иными словами, прогноз больных с небольшой стадией, но с выраженной резидуальной опухолью в сочетании с высоким уровнем Ki67 и/или отсутствием динамики ИОЛ может быть хуже, чем у больных с более распространенными стадиями, но с пПР. И тогда, в случае проведения адьювантной терапии вместо неадьювантной, мы будем иметь точную стадию, но не возможность точно определить прогноз и назначить дополнительную адьювантную терапию.

В заключении хотелось бы отметить, что из 119 прооперированных больных в нашем исследовании, 13 больных (10,9%) с РСВП-III и Ki67 \geq 20% или 24 больные (20%) с РСВП-III и неизменным уровнем ИОЛ имеют неблагоприятный прогноз. Все остальные больные, даже с выраженной

резидуальной опухолью, имеют очень высокие показатели выживаемости. Это представляется чрезвычайно важным для планирования исследований по дополнительной адъювантной или постнеоадъювантной терапии, так как только небольшая часть больных с резидуальной опухолью имеет действительно неблагоприятный прогноз и будет иметь реальный выигрыш от назначения адъювантной терапии. В то время как при включении всех больных с резидуальной опухолью можно не получить ожидаемых результатов и, в итоге, отказаться от потенциально эффективного лечения.

3.7 Резюме по главе

Проведение короткого дозоинтенсивного курса ХТ с включением доксорубина, паклитаксела и цисплатина позволило получить высокую частоту пПР (RCB0) независимо от наличия или отсутствия герминальных мутаций в генах BRCA1/2.

Определение в первичной опухоли таких показателей, как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ, позволяет получить дополнительную предиктивную и прогностическую информацию.

Во всей группе больных положительное предиктивное значение в отношении достижения RCB0 имеют возраст < 40 лет, индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ и уровень ИОЛ $\geq 40\%$, в отношении достижения RCB0+I — индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$ и отсутствие экспрессии андрогеновых рецепторов.

Различные факторы влияют на достижение RCB0 при наследственном и спорадическом РМЖ. Так, при BRCA-ассоциированном раке положительное предиктивное значение в отношении RCB0 имеют критерий T1 и уровень ИОЛ $\geq 40\%$. При отсутствии мутаций — возраст < 40 лет и индекс пролиферации $Ki67 \geq 80\%$.

Имеется различная чувствительность к изменению ИДР химиопрепаратов у больных наследственным и спорадическим раком молодого возраста, а также в старшей возрастной группе.

Исходные клинико-морфологические характеристики первичной опухоли, а также факторы, связанные с лечением (кроме ИДР паклитаксела) не влияют на частоту рецидивов в отличие от наличия и характеристик резидуальной опухоли.

Стадирование резидуальной опухоли по системе RCB позволяет получить точную прогностическую информацию. Больные с RCB0 и RCB0+I имеют достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными с резидуальной опухолью или с RCBII+III.

Такие характеристики резидуальной опухоли, как уровень Ki67 и динамика ИОЛ, позволяют получить дополнительную прогностическую информацию. Так, выживаемость больных с RCBII+III и уровнем Ki67<20% близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как больные с RCBII+III и уровнем Ki67≥20% имели достоверно худшие результаты выживаемости.

Показатели выживаемости больных с RCBII+III и повышением ИОЛ также близки к выживаемости больных с RCB0+I. Выживаемость больных с RCBII+III и отсутствием динамики ИОЛ была наихудшей.

Высокие показатели достижения RCB0 и выживаемости в нашем исследовании говорят о возможности дэскалации системной терапии у больных ранним ТН РМЖ.

Проведение неоадьювантной (в отличие от адьювантной) системной терапии при раннем ТН РМЖ позволяет четко разделить больных на прогностические группы и планировать дополнительную постнеоадьювантную терапию.

ПРЕДОПЕРЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0 СТАДИЙ

4.1 Пациенты и методы

В данной главе приведена характеристика 71 больной Her2-позитивным подтипом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые получали предоперационную ХТ по схемам:

1. 4 курса АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2) внутривенно капельно 1 раз в 3 недели, затем паклитаксел 80 мг/м^2 + трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель;
2. Паклитаксел 80 мг/м^2 + трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели;
3. Паклитаксел 60 мг/м^2 + карбоплатин АUC2 + трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели.

Оценка клинического эффекта лечения проводилась после 2-х циклов ХТ по схеме АС и после 6 еженедельных введений паклитаксела и трастузумаба с помощью УЗКТ молочных желез и регионарных зон, после 4-х циклов или 12 введений с помощью маммографии и УЗКТ молочных желез и регионарных зон. После окончания ХТ всем больным выполнялось хирургическое вмешательство различного объема. После операции больные получали трастузумаб до года и эндокринотерапию при положительном рецепторном статусе. Также по показаниям проводилась адъювантная лучевая терапия.

В таблице 24 представлена характеристика больных. Медиана возраста составила 42 года, 60% больных имели опухоли 2-й степени злокачественности. Медиана Ki67 составила 49%. У 4-х больных выявлены герминальные мутации в

генах *BRCA1/2*, у 3-х в гене *CHEK2*. У 43-х больных определена экспрессия рецепторов андрогенов в опухоли и во всех случаях опухоли были положительны по этому показателю, уровень экспрессии в подавляющем большинстве случаев был высокий (7-8 баллов по Allred в 83,7% случаев).

Таблица 24 — Общая характеристика больных Her2-позитивным РМЖ

Признак	n=71 (%)
Возраст, медиана (диапазон)	42 (27-68)
Критерий T	
T1	12 (17%)
T2	59 (83%)
Критерий N	
N0	39 (54,9%)
N1	32 (45,1%)
Степень злокачественности	
2	42 (59,2%)
3	29 (40,8%)
KI67, медиана (диапазон)	49 (16-95)
Подтип	
люминальный	41 (57,7%)
нелюминальный	30 (42,3%)
Экспрессия AR, баллы	n=43
есть	43 (100%)
7-8	36 (83,7%)
5-6	5 (11,6%)
3-4	2 (4,7%)
ИОЛ, % медиана 10%	n=64
<30	46 (71,9%)
≥30	18 (28,1%)
Герминальные мутации	n=52
нет	45 (86,5%)
BRCA1/2	4(7,7%)
CHEK2	3 (5,8%)

При сравнении уровня Ki67 у больных с пПР и без пПР не было выявлено статистически значимых различий, в связи с чем принято решение по данному признаку разделять больных по медиане (50%). У 64 больных оценен уровень ИОЛ, медиана составила 10%. При сравнении уровня ИОЛ у больных с пПР и без пПР выявлены статистически значимые различия (Mann-Whitney, $p=0,00135$). В связи с чем проведен ROC анализ по выявлению порогового значения уровня ИОЛ для предсказания шанса достижения пПР. ROC анализ показал, что пороговым уровнем ИОЛ может считаться 30% (чувствительность 86%). 28,1% больных имели высокий (≥ 30) уровень ИОЛ.

Медиана времени наблюдения составила 38,2 месяцев (17,5-93,1 месяц).

Характеристика больных Her2-позитивным люминальным
и нелюминальным подтипами РМЖ

Одной из задач исследования являлась оценка эффективности НАХТ у больных Her2-позитивным РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов стероидных гормонов, в таблице 25 приведена сравнительная характеристика больных люминальным и нелюминальным Her2-позитивным РМЖ.

Таблица 25 — Характеристика больных люминальным и нелюминальным Her2-позитивным РМЖ

Признак	Люминальный n=41	Нелюминальный n=30	p
Возраст, годы, медиана (диапазон)	42 (28-61)	42 (27-68)	0,71
Критерий T			
T1	5 (12,2%)	7 (23,3%)	0,34
T2	36 (87,8%)	23 (76,7%)	
Критерий N			
N0	21 (51,2%)	18 (60%)	0,64
N1	20 (48,8%)	12 (40%)	
Степень злокачественности			
2	30 (73,1%)	12 (40%)	0,007
3	11 (26,9%)	18 (60%)	

Признак	Люминальный n=41	Нелюминальный n=30	p
Ki67, медиана (диапазон)	50 (16-94)	47 (16-85)	
Экспрессия AR, баллы	n=25	n=18	0,1
7-8	23 (92%)	13 (72,2%)	
5-6	2 (8%)	3 (16,7%)	
3-4		2 (11,1%)	
ИОЛ, %	n=35	n=29	0,05
< 30	29 (82,8%)	17 (58,6%)	
≥30	6 (17,2%)	12 (41,4%)	

Больные этих двух групп не отличались по возрасту, размеру первичной опухоли, статусу регионарных лимфатических узлов, уровню Ki67. В группе люминального подтипа чаще наблюдалась высокая (7-8 баллов) экспрессия AR, 92% против 72% в группе нелюминального (p=0,1). Высокий уровень ИОЛ в 2 раза чаще определялся при нелюминальном подтипе, 41,4% против 17,2% при люминальном (p=0,05). Еще одним отличием этих двух подгрупп была частота встречаемости опухолей с 3 степенью злокачественности, 60% при нелюминальном и 27% при люминальном подтипах (p=0,007).

4.2 Результаты

4.2.1 Анализ факторов, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I во всей группе больных Her2-позитивным РМЖ

Оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB как показатель эффективности НА лекарственной терапии проведена у 71 прооперированной больной. Частота достижения полной патоморфологической регрессии или RCB0 составила 53%, частота достижения RCB0+1 составила 74,6%.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0 во всей группе больных, тенденцию к статистической значимости показали подтип опухоли и уровень ИОЛ (таблица 26). Так, при люминальном подтипе частота

RCB0 составила 43,9% против 66,7% при нелюминальном ($p=0,09$). При уровне ИОЛ $\geq 30\%$ частота RCB0 составила 72,2% против 47,8% при низком уровне ($<30\%$) ($p=0,09$). Интересно, что в отличие от тройного негативного подтипа, при Her2-позитивном подтипе такие показатели как возраст и индекс пролиферации Ki67 не оказали влияния на частоту достижения RCB0.

Таблица 26 — Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при Her2-позитивном РМЖ (результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=38	p	RCB0+1 n=53	p
Возраст, годы				
<40	12/26 (46,2%)		17/26 (65,4%)	
≥ 40	26/45 (57,7%)	0,5	36/45 (80%)	0,25
Критерий T				
T1	9/12 (75%)		11/12 (91,7%)	
T2	29/59 (49,2%)	0,12	42/59 (71,2%)	0,2
Критерий N				
N0	22/39 (56,4%)		32/39 (82,1%)	
N1	16/32 (50%)	0,6	21/32 (65,6%)	0,17
Степень злокачественности				
2	19/42 (45,2%)		26/42 (61,9%)	
3	19/29 (65,5%)	0,14	27/29 (93,1%)	0,004
Ki67, %				
<50	17/37 (45,9%)		26/37 (70,35)	
≥ 50	21/35 (60%)	0,24	27/35 (77,1%)	0,6
Подтип				
люминальный	18/41 (43,9%)		27/41 (65,8%)	
нелюминальный	20/30 (66,7%)	0,09	26/30 (86,7%)	0,05
Экспрессия AR, баллы				
7-8	17/36 (47,2%)		26/36 (72,2%)	
менее 7	4/7 (57,1%)	0,7	6/7 (85,7%)	0,65
Уровень ИОЛ, %	n=64			
< 30	22/46 (47,8%)		37/50 (74%)	
≥ 30	13/18 (72,2%)	0,09	12/14 (85,7%)	0,49

Достижение RCB0+I также чаще наблюдалось при нелюминальном подтипе, 86,7% против 65,8% при люминальном ($p=0,05$). Достоверное влияние на достижение RCB0+I оказывала степень злокачественности опухоли (93,1% при 3-й степени и 61,9% при 2-й, $p=0,004$).

4.2.2 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при нелюминальном Her2-позитивном подтипе

Мы провели анализ влияния различных клинико-морфологических факторов на частоту достижения RCB0 и RCB0+I отдельно для люминального и нелюминального Her2-позитивных подтипах. Частота достижения RCB0 при нелюминальном Her2-позитивном подтипе составила 66,7%, частота RCB0+I 86,7%. При однофакторном анализе не было выявлено признаков, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I, включая добавление карбоплатина к стандартной антрацикли/таксан содержащей ХТ (таблица 27).

Таблица 27 — Факторы, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I при нелюминальном Her2-позитивном подтипе (результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=20	p	RCB0+I n=26	p
Возраст				
<40	6/10 (60,0%)	0,67	9/10 (90,0%)	1,0
≥40	14/20 (70,0%)		17/20 (85,0%)	
Критерий T				
T1	6/7 (85,7%)	0,36	7/7 (100,0%)	0,5
T2	14/23 (60,8%)		19/23 (82,6%)	
Критерий N				
N0	13/18 (72,2%)	0,69	17/18 (94,4%)	0,27
N1	7/12 (58,3%)		9/12 (75,0%)	
Степень злокачественности				
2	6/12 (50,0%)	0,23	12/12 (100,0%)	0,49
3	14/18 (77,7%)		14/18 (77,7%)	

Фактор	RCB0 n=20	p	RCB0+I n=26	p
Кi67, %				
<50	10/16 (62,5%)		14/16 (87,5%)	
≥50	10/14 (71,4%)	0,76	12/14 (85,7%)	0,8
Экспрессия AR, баллы	n=18			
7-8	8/13 (61,5%)		10/13 (76,9%)	
менее 7	4/5 (80,0%)	0,6	5/5 (100,0%)	0,52
Уровень ИОЛ, %	n=29			
< 30	11/17 (64,7%)		14/17 (82,4%)	
≥30	8/12 (66,7%)	0,74	12/12 (100,0%)	0,24
ХТ				
с Карбо	11/16 (68,8%)		14/16 (87,5%)	
без Карбо	9/14 (64,3%)	0,7	12/14 (85,7%)	0,8

Далее мы провели анализ зависимости частоты RCB0 от уровня ИОЛ и проведения платиносодержащей ХТ. Оказалось, что при высоком уровне ИОЛ (≥30%) частота RCB0 составила 83,3% (5/6) в группе с карбоплатином против 50% (3/6) в группе без карбоплатина (p=0,55). При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не отличалась в группах с карбоплатином и без — 60% (6/10) и 71,4% (5/7) соответственно.

4.2.3 Анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при люминальном Her2-позитивном подтипе

Частота достижения RCB0 при люминальном Her2-позитивном подтипе составила 43,9%, частота RCB0+I — 65,8%. При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0, тенденцию к статистической значимости показали такие факторы, как отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона и высокий уровень ИОЛ. Так при уровне экспрессии PR 7-8 баллов по Allred частота достижения RCB0 составила 33,3%, при отсутствии экспрессии — 75 % (p=0,08). Частота достижения RCB0 при высоком уровне ИОЛ была в 2 раза выше, чем при низком — 83,3% против 37,9% (p=0,07) (таблица 28).

Таблица 28 — Факторы, влияющие на достижение RCB0 и RCB0+I при люминальном Her2-позитивном подтипе (результаты однофакторного анализа)

Фактор	RCB0 n=18	p	RCB0+1 n=27	p
Возраст, годы				
<40	6/16 (37,5%)		8/16 (50%)	
≥40	12/25 (48%)	0,5	19/25 (76%)	0,9
Критерий T				
T1	3/5 (60%)		4/5 (80%)	
T2	15/36 (41,7%)	0,64	23/36 (63,9%)	0,7
Критерий N				
N0	9/21 (42,9%)		15/21 (71,4%)	
N1	9/20 (45%)	0,73	12/20 (60%)	0,6
Степень злокачественности				
2	13/30 (43,3%)		17/30 (56,7%)	
3	5/11 (45,4%)	0,8	10/11 (90,9%)	0,06
Ki67, %				
<50	7/20 (35%)		12/20 (60%)	
≥50	11/21 (52,4%)	0,3	15/21 (71,4%)	0,5
Экспрессия ER, баллы				
7-8	13/30 (43,3%)		21/30 (70%)	
3-6	5/11 (45,5%)	0,56	5/11 (45,5%)	0,27
Экспрессия PR, баллы				
7-8	6/18 (33,3)		12/18 (66,7%)	
3-6	6/15 (40%)		9/15 (60%)	
0	6/8 (75%)	0,08 (7-8 против 0)	6/8 (75%)	0,3
Экспрессия AR, баллы	n=25			
7-8	9/23 (39,1%)		16/23 (69,6%)	
менее 7	0/2		1/2	
Уровень ИОЛ, %	n=35			
< 30	11/29 (37,9%)		19/29 (65,5%)	
≥30	5/6 (83,3%)	0,07	5/6 (83,3%)	0,6

Как и во всей группе Her2-позитивного РМЖ достижение RCB0+I при люминальном подтипе чаще наблюдалось при 3-й степени злокачественности опухоли — 93,1%, чем при 2-й степени — 61,9% ($p=0,06$).

4.2.4 Повторная биопсия после 3 недель лечения

Больным, получавшим на 1-м этапе проведения ХТ паклитаксел с трастузумабом (+/- карбоплатин) в ряде случаев выполнялась повторная биопсия опухоли после 3-х недель лечения для оценки ранних морфологических изменений в опухоли на фоне анти-Her2 терапии. Всего выполнено 28 биопсий, в 26-и случаях определен уровень Ki67, в 28 — уровень ИОЛ. Проведен отдельный анализ динамики морфологических показателей и их влияния на частоту RCB0 для люминального и нелюминального Her2-позитивных подтипов.

При нелюминальном подтипе не обнаружено достоверного снижения уровня Ki67 на фоне 3-х недель лечения ($p=0,19$) (рисунок 14). Частота RCB0 при снижении Ki67 на 30% и более составила 75% (3/4), при неизменном уровне Ki67 — 60% (3/5).

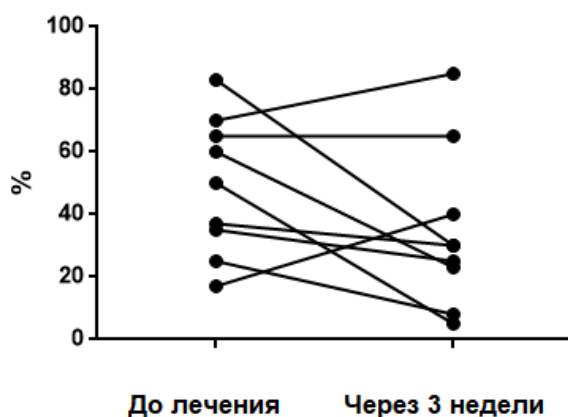


Рисунок 14 — Попарное сравнение уровня Ki67 до лечения и через 3 недели лечения при нелюминальном Her2-позитивном подтипе

При изучении динамики ИОЛ при нелюминальном подтипе выяснилось, что на фоне проведения 3-х недель терапии отмечается достоверное повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным ($p=0,05$) (рисунок 15). При повышении уровня ИОЛ достижение RCB0 наблюдалось у 3/3 больных, если уровень ИОЛ не

изменился — у 4/7 больных. При этом, если уровень ИОЛ до лечения при нелюминальном подтипе не коррелировал с RCB0, то уровень ИОЛ после 3-х недель терапии показал тенденцию к статистической значимости в отношении достижения RCB0. Так, частота RCB0 при 3-х недельном уровне ИОЛ менее 30% составила 33,3% (2/6), а при уровне 30% и более — 100% (5/5) ($p=0,06$).

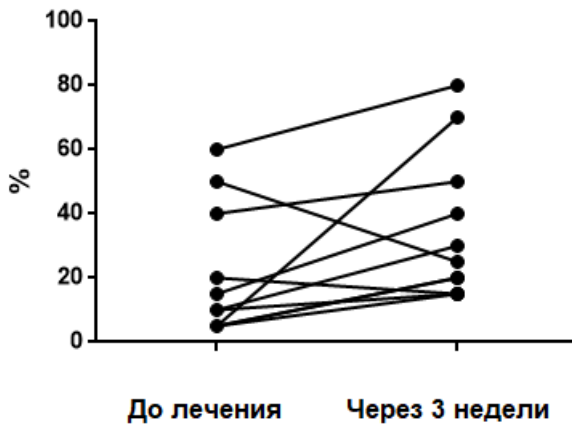


Рисунок 15 — Попарное сравнение уровня ИОЛ до лечения и через 3 недели лечения при нелюминальном Her2-позитивном подтипе

При люминальном подтипе также не обнаружено достоверного снижения уровня Ki67 на фоне 3-х недель терапии ($p=0,1$) (рисунок 16). Однако, из 10 больных, у которых отмечено снижение уровня Ki67 на 30% и более, у 50% в дальнейшем был достигнут RCB0 против 14,2% (1/7) при отсутствии снижения Ki67 ($p=0,3$).

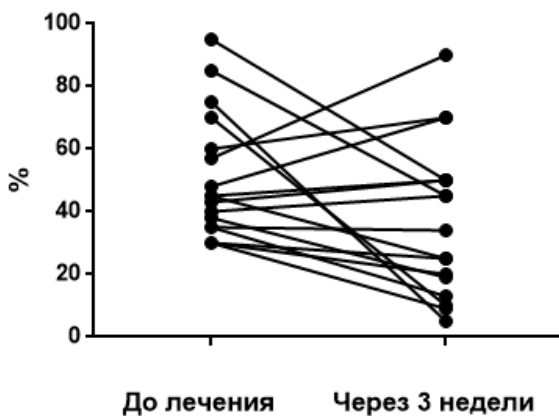


Рисунок 16 — Попарное сравнение уровня Ki67 до лечения и через 3 недели лечения при люминальном Her2-позитивном подтипе.

При изучении динамики ИОЛ при люминальном подтипе выяснилось, что на фоне проведения 3-х недель терапии отмечается достоверное повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным ($p=0,007$) (рисунок 17).

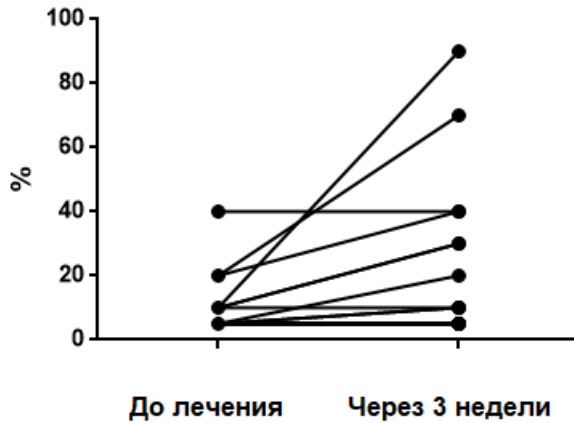


Рисунок 17 — Парное сравнение уровня ИОЛ до лечения и через 3 недели лечения при люминальном Her2-позитивном подтипе

При этом частота RCB0 у больных, у которых отмечено повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным, составила 60% (3/5) против 25% (3/12) у тех, у кого он не изменился ($p=0,04$).

4.3 Токсичность

Токсичность схемы 4 курса АС затем 12 недель трастузумаба с паклитакселом (схема 1) хорошо изучена. Мы не обнаружили каких-либо новых сигналов, касающихся безопасности данного режима. При проведении лечения по схеме паклитаксел+трастузумаб 12 недель, затем АС+трастузумаб (схема 2) было зафиксировано больше случаев фебрильной нейтропении по сравнению со схемой 1 (8,6 против 5,2%), а также снижение ФВЛЖ 2 степени (5,7% против 0). При проведении схемы 3 (паклитаксел+карбоплатин+трастузумаб 12 недель, затем АС+трастузумаб), было зафиксировано больше случаев гематологической токсичности 3-4 степени по сравнению с схемами 1 и 2, кардиологические осложнения наблюдались чаще, чем в группе 1, но не отличались от группы 2 (таблица 29).

Таблица 29 — Токсичность различных режимов НАХТ при Her2-позитивном РМЖ

Виды токсичности (NCI CTC v4)	Режим ХТ		
	АС-Паклитаксел+ Трастузумаб (1) n=19	Паклитаксел+ Трастузумаб-АС+ Трастузумаб (2) n=36	Паклитаксел+ Карбоплатин + Трастузумаб-АС+ Трастузумаб (3) n=16
Нейтропения			
1-2 степень	15 (78,9%)	31 (88,6%)	17 (100%)
3-4 степень	9 (47,4%)	16 (45,7%)	11 (64,7%)
Анемия			
1-2 степень.	3 (15,7%)	3 (11,4%)	15 (88,2%)
3-4 степень	—	—	1 (5,8%)
Тромбоцитопения			
1-2 степень	1 (5,2%)	2 (5,7%)	6 (35,3%)
3-4 степень	—	1 (1,3%)	2 (11,8%)
Фебрильная нейтропения	1 (5,2%)	3 (8,6%)	3 (17,6%)
Стоматит			
1-2 степень	4 (21,1%)	9 (25,7%)	4 5 (29,4%)
3-4 степень	1 (5,2%)	3 (8,6%)	2 (11,8%)
Диарея			
1-2 степень	5 (26,3%)	8 (22,9%)	5(29,4%)
3-4 степень	1 (5,2%)	—	—
Тошнота/рвота			
1-2 степень	12 (63,2%)	20 (57,1%)	10 (58,8%)
3-4 степень	2 (10,5%)	3 (8,6%)	2 (11,8%)
Кожная токсичность			
1-2 степень	2 (10,6%)	4 (11,4%)	3 (17,6%)
Астения			
1-2 степень	12 (63,2%)	24 (68,6%)	12 (70,6%)
3-4 степень	2 (10,5 %)	2 (5,7%)	1 (5,8%)

Виды токсичности (NCI CTC v4)	Режим ХТ		
	АС-Паклитаксел+ Трастузумаб (1) n=19	Паклитаксел+ Трастузумаб-АС+ Трастузумаб (2) n=36	Паклитаксел+ Карбоплатин + Трастузумаб-АС+ Трастузумаб (3) n=16
Периферическая нейропатия			
1-2 степень	7 (36,8%)	16 (45,7%)	8 (47,1%)
3-4 степень	–	2 (5,7%)	1 (5,8%)
Снижение ФВЛЖ			
1-2 степень	2 (10,6%)	7 (20%)	3 (17,6%)
3-4 степень	–	2 (5,7%)	1 (5,8%)

При проведении 1-й схемы ХТ все больные получили $\geq 90\%$ запланированной дозы АС и паклитаксела и ≥ 10 из 12 введений трастузумаба. При проведении 2-й и 3-й схемы 93,8-100% больных получили $\geq 90\%$ запланированной дозы АС и паклитаксела, 87,5% из группы 3 — $\geq 90\%$ запланированной дозы карбоплатина. В группах 2 и 3 97,2 и 93,8% больных получили ≥ 20 из 24 запланированных введений трастузумаба (таблица 30).

Таблица 30 — Дозы и количество введений препаратов, полученные при различных схемах ХТ

	АС-ТН n=19 (%)	ТН-АСТ n=36 (%)	ТСН-АСТ n=16 (%)
$\geq 90\%$ запланированной дозы АС	19 (100%)	34 (94,4%)	15 (93,8%)
$\geq 90\%$ запланированной дозы паклитаксела	19 (100%)	34 (94,4%)	16 (100%)
$\geq 90\%$ запланированной дозы карбоплатина	–	–	14 (87,5%)
≥ 10 из 12 запланированных введений трастузумаба	19 (100%)	–	–
≥ 20 из 24 запланированных введений трастузумаба	–	35 (97,2%)	15 (93,8%)

4.4 Оценка резидуальной опухоли

После проведения неoadьювантной терапии у 33 больной не была достигнута пПР (RCB0). У них проведена оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB, определялся уровень ИОЛ, Ki67 и их динамика. Наличие резидуальной опухоли класса RCBII и III наблюдалась в 23,9 и 1,4% случаев соответственно (таблица 31).

Таблица 31 — Оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB

Класс RCB	n=71 (%)
0	38 (53,5%)
I	15 (21,1%)
II	17 (23,9%)
III	1 (1,4%)

Индекс пролиферации Ki67

Индекс пролиферации Ki67 был определен в резидуальной опухоли в 15 случаях. Медиана составила 25% (диапазон 3-70). При попарном сравнении значений Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли имело место значимое снижение индекса пролиферации на фоне проведения НАХТ ($p=0,02$, Wilcoxon test) (рисунок 18).

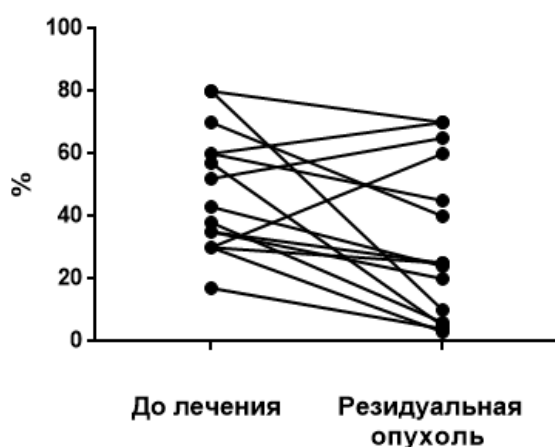


Рисунок 18 — Попарное сравнение уровня Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли

Уровень ИОЛ

Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли определен у 30 больных, медиана составила 5%. При попарном сравнении уровня ИОЛ до лечения и в резидуальной опухоли не было выявлено значимых отличий ($p=0,21$). Также не было отмечено изменения динамики между уровнем ИОЛ через 3 недели лечения и в резидуальной опухоли ($p=0,36$) (рисунок 19). Высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли отмечен только у 2-х больных (обе с люминальным подтипом).

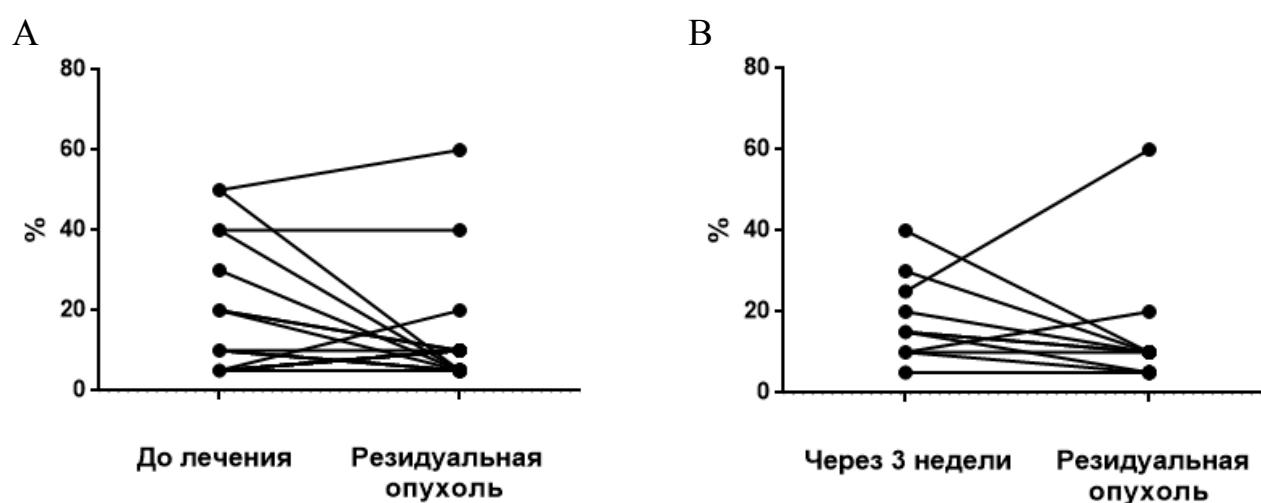


Рисунок 19 — Попарное сравнение уровня ИОЛ: А — до лечения и в резидуальной опухоли; В — через 3 недели лечения и в резидуальной опухоли

Статус лимфатических узлов

У 37 больных на момент постановки диагноза было заподозрено поражение регионарных лимфатических узлов, 11 из них была выполнена пункционная биопсия (29%). При цитологическом исследовании у 5 больных не было получено верификации, в связи с чем клиническая стадия была изменена на cN0, у 6 было подтверждено наличие опухолевых клеток в лимфатических узлах. Из 32 больных, которым на момент начала лечения была установлена стадия cN1, при гистологическом исследовании операционного материала у 16 больных имелись признаки метастатического поражения лимфатических узлов (50%). При

этом в 8 случаях были обнаружены жизнеспособные опухолевые клетки (таблица 32). Из 39 больных, которым была установлена стадия N0 (включая 5 больных с выполненной пункцией), ни у кого не было обнаружено признаков поражения лимфатических узлов при исследовании операционного материала. Таким образом, точность установки стадии N1 составила 50% (16/32), N0 — 100%.

Таблица 32 — Наличие жизнеспособных метастазов в л/узлах в зависимости от класса RCB

Класс RCB	Жизнеспособные метастазы в лимфатических узлах
I	0/15
II	7/17
III	1/1

4.5 Оценка выживаемости

При медиане наблюдения 38,2 месяца (17,5-93,1 месяца) прогрессирование зафиксировано у 4 больных (5,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 24,8 месяцев (диапазон 7,0-59,3 месяцев). У одной больной (с пПР) прогрессирование (метастазы в головной мозг) наступило через 1 месяц после оперативного вмешательства, возможно субклинические метастазы уже имелись до начала лечения. Кроме этой больной, которая погибла через 9 месяцев после обнаружения метастазов, все остальные больные живы. У 2-х больных первым проявлением прогрессирования были метастазы в легкие, у 1-й — метастазы в печень и кости.

Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4% (рисунок 19).

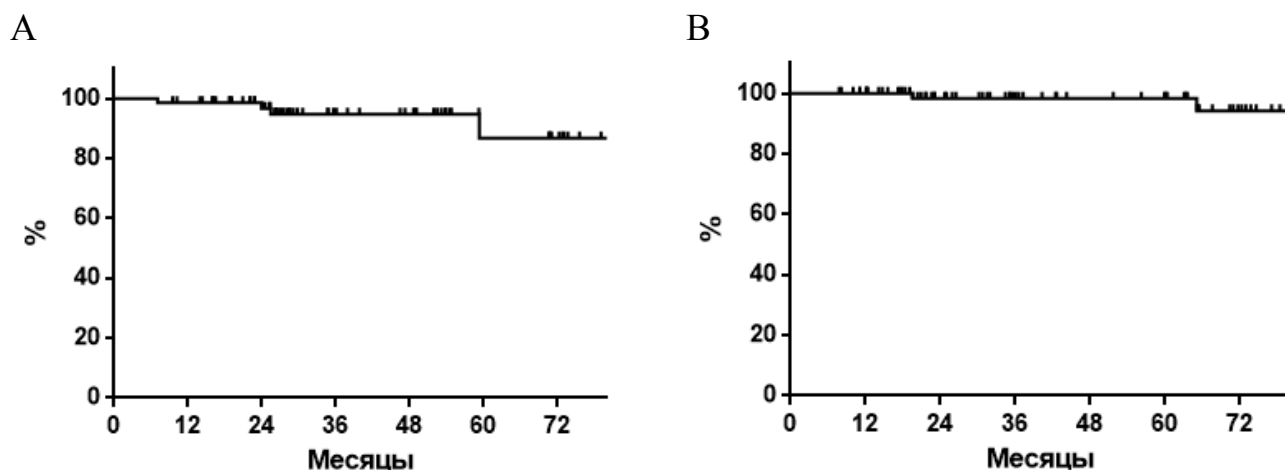


Рисунок 19 — Выживаемость при Her2-позитивном РМЖ:
А — БРВ; В — ОВ

В группе люминального Her2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ составила 97,6%, в группе нелюминального — 91,4% (рисунок 20).

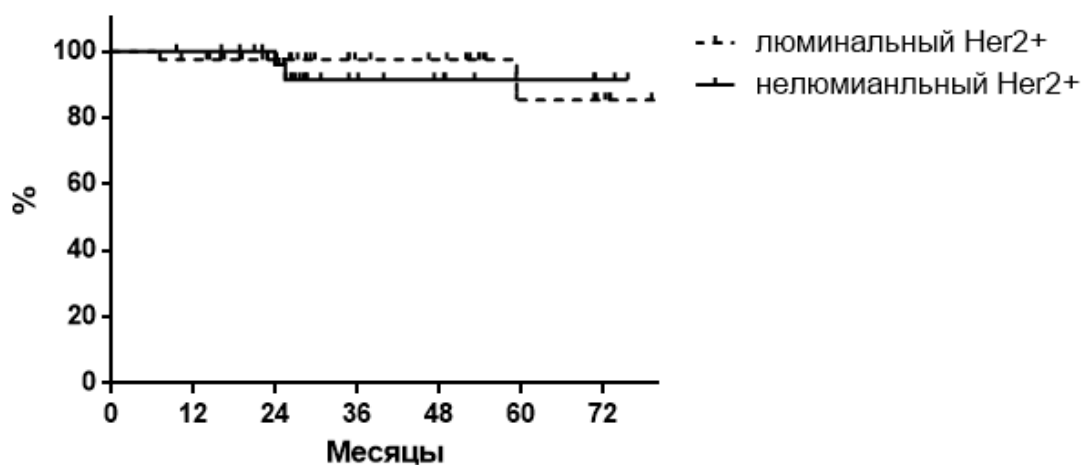


Рисунок 20 — БРВ больных люминальным и нелюминальным подтипами Her2-позитивного РМЖ

Анализ исходных клинико-морфологических факторов,
влияющих на риск развития рецидива

При анализе исходных клинико-морфологических факторов, ни один из них не показал статистически значимого влияния на риск рецидива (таблица 33). Отметим, что чаще рецидивы наблюдались высоким ($\geq 50\%$) уровне Ki67 и экспрессии рецепторов андрогенов менее 7-8 баллов. Не было отмечено ни одного рецидива у больных моложе 40 лет и при T1.

Таблица 33 — Исходные клинико-морфологические характеристики и частота рецидива у больных Her2-позитивным РМЖ (результаты однофакторного анализа)

Признак	Рецидивы n (%)	p
Возраст <40 лет 40 лет и более	0/26 4/45 (8,9%)	0,3
Критерий T T1 T2	0/12 4/59 (6,8%)	0,51
Критерий N N0 N1	1/39 (2,6%) 3/32 (9,3%)	0,32
Гистологический вариант ИРНТ инфильтративный дольковый смешанный	4/66 (6,1%) 0/4 0/1	0,3
Степень злокачественности 2 3	2/42 (4,8%) 2/29 (6,9%)	0,64
KI67 до <50% ≥50%	1/37 (2,7%) 3/34 (8,8%)	0,34
Подтип нелюминальный люминальный	2/30 (6,7%) 2/41 (4,9%)	0,8
Экспрессия AR, баллы 7-8 ниже 7-8	n=43 3/36 (8,3%) 1/7 (14,3%)	0,52
ИОЛ, % < 30 ≥30	n=64 3/46 (6,5%) 1/18 (5,5%)	1,0

В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения и

недостижения RCB0. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 97,4% при отсутствии RCB0 91,3% (ОР 0,25, 95%ДИ 0,035-1,86, $p=0,18$) (рисунок 21).

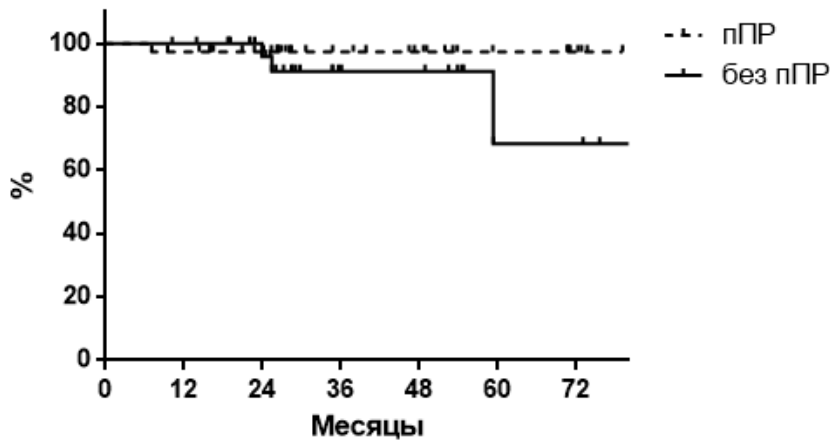


Рисунок 21 — БРВ при Her2-позитивном РМЖ у больных с RCB0 и без RCB0

В то время как показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09-0,79, $p=0,03$) (рисунок 22).

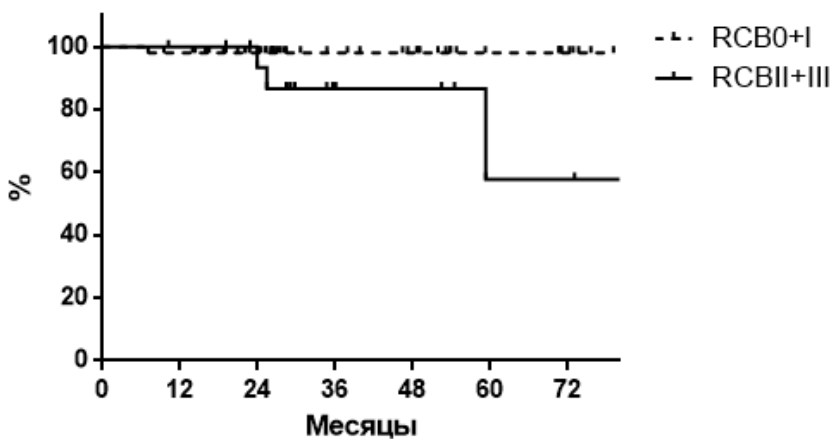


Рисунок 22 — БРВ при Her2-позитивном РМЖ у больных с RCB0+I и RCBII+III

Так же как и при ТН подтипе, выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как

выживаемость при RCBII+III и Ki67 \geq 20% была достоверно хуже (100%, 98,1% и 71,4% соответственно, p=0,02) (рисунок 23).

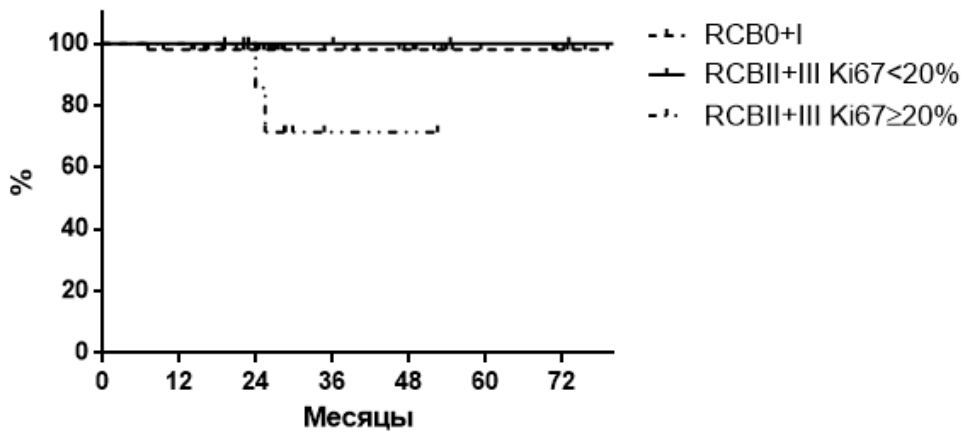


Рисунок 23 — БРВ при Her2-позитивном РМЖ в зависимости от класса RCB и уровня Ki67

4.6 Обсуждение

В своем исследовании на этапе характеристики больных Her2-позитивным РМЖ мы оценили экспрессию рецепторов андрогенов и уровень ИОЛ. Оказалось, что в 100% случаев имелась экспрессия рецепторов андрогенов, причем как у больных люминальным так и нелюминальным подтипами Her2-позитивного РМЖ, в большинстве случаев экспрессия была высокой. Надо отметить, что в немногочисленных относительно свежих исследованиях, посвященных данному вопросу, сообщается различная частота экспрессии андрогеновых рецепторов при Her2-позитивном РМЖ. Это можно объяснить различными вариантами окрашивания опухоли на экспрессию рецепторов, разными методиками оценки, а также различным пороговым значением уровня позитивности. Так, в исследовании Collins (2011), 59% больных Her2-позитивным РМЖ имели экспрессию рецепторов андрогенов [118]. В другом исследовании 53,7% люминальных Her2-позитивных и 62,5% нелюминальных Her2-позитивных опухолей демонстрировали экспрессию андрогеновых рецепторов [119]. Micello (2010), сообщает о частоте экспрессии рецепторов андрогенов 76,7% при нелюминальном Her2-позитивном раке [120]. Надо отметить, что в последние

годы стали появляться работы, говорящие о роли экспрессии рецепторов андрогенов при различных подтипах РМЖ и о потенциальной роли препаратов, воздействующих на эти рецепторы. Так, в работе He (2017), на клеточных линиях было показано, что рецепторы андрогенов активируют Her2 рецептор при Her2-позитивных опухолях и антагонист андрогеновых рецепторов энзалутамид подавляет рост Her2-позитивных опухолей в предклинических моделях [121]. Pietri, 2016, говорит о пролиферативной роли андрогеновых рецепторов при нелюмианальном Her2-позитивном РМЖ и о перспективности изучения антиандрогенных препаратов при этих опухолях [122].

Около 30% Her2-позитивных опухолей в нашем исследовании имели высокий уровень ИОЛ, в 2 раза чаще это были опухоли нелюминального подтипа.

Частота достижения пПР (RCB0) во всей группе больных Her2-позитивным РМЖ составила 53%. В исследовании GeparQuattro, частота достижения пПР при проведении ХТ по схеме 4 курса ЕС, затем 4 курса доцетаксела с трастузумабом у 146 больных Her2-позитивным раком составила 32,9% [123]. Надо сказать, что 70% больных в этом исследовании имели опухоли T1-2 и 92% — N0-1 против 100% в нашем исследовании.

В исследованиях NeoALTTO и NepSphere к неoadьювантной ХТ таксанами с трастузумабом добавлялся либо лапатиниб либо пертузумаб, частота пПР составила 46,8% и 39,3% соответственно, далее в обоих исследованиях больные получали адьювантную ХТ антрациклинами. Однако, напомним, что такой подход не является стандартным в настоящее время. Считается, что весь объем ХТ должен быть проведен до операции.

В исследовании TRYRNAENA больные получали двойную блокаду пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [75]. Частота пПР составила от 54,7% до 63,6%. Надо отметить, что порядка 26-35% больных в этом исследовании имели местно-распространенную стадию заболевания. Учитывая то, что исследование APHINITY не показало увеличение выживаемости при добавлении пертузумаба к адьювантной терапии у больных с

отсутствием поражения лимфатических узлов и гормонозависимых опухолях, роль 4-6 введений пертузумаба в неoadьювантном режиме при первично-операбельном Her2-позитивном раке представляется сомнительной. Более того, в последние годы мы все чаще говорим о возможности деэскалации терапии у больных ранними стадиями РМЖ. Так, исследование АРТ показало, что при проведении 12 недель адьювантной ХТ паклитакселом и трастузумабом и далее трастузумабом до 1 года у больных Her2-позитивным РМЖ с опухолями 3 см и менее без поражения лимфатических узлов, 7-летняя БРВ составила 93,3%, 7-летняя ОВ — 95% [124]. Это позволило включить данный режим в большинство современных рекомендаций по лечению раннего РМЖ при T1b,cN0.

Кроме того, не совсем ясна роль неoadьювантного пертузумаба в свете результатов исследования KATHERINE, где больные не достигшие пПР при проведении стандартной антрациклин/таксан или таксан содержащей ХТ с трастузумабом, получали адьювантную терапию T-DM1 или трастузумабом [16]. Было показано значимое увеличение 3-летней выживаемости без инвазивного рака при назначении 14 курсов T-DM1 по сравнению с контрольной группой. Данный подход представляется наиболее оптимальной стратегией в настоящее время. Таким образом, возможно, роль пертузумаба должна ограничиваться неoadьювантном при местно-распространенных стадиях либо адьювантом, если на первом этапе выполнялось оперативное вмешательство и было обнаружено выраженное распространение опухолевого процесса (N2-3) в сочетании с отрицательным рецепторным статусом. Также представляется интересным изучение адьювантной роли пертузумаба при недостижении пПР при проведении стандартной НА терапии по аналогии с исследованием KATHERINE.

Одной из задач нашего исследования при Her2-позитивном раке являлся поиск предиктивных маркеров эффективности НА терапии в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов. Как и предполагалось, частота пПР (RCB0) достоверно различалась при нелюминальном и люминальном подтипах, 66,7% и 43,9% соответственно, что полностью совпадает с литературными данными.

При нелюминальном подтипе не было обнаружено факторов, достоверно влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I, что, по-видимому, связано с их высокой частотой и относительно небольшим количеством больных. Надо отметить, что при экспрессии андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и высоком уровне ИОЛ частота RCB0+I достигла 100%.

Мы изучали роль добавления карбоплатина к стандартной антрациклин/таксан содержащей НА ХТ при нелюминальном подтипе. В целом, не было получено увеличения частоты RCB0. Однако, частота RCB0 при нелюминальном подтипе была наибольшей (83,3%) при проведении карбоплатин содержащей ХТ и высоком уровне ИОЛ, в то время как в группе без карбоплатина частота RCB0 составила 50%, различия не достигли статистической значимости в силу небольшого количества случаев. При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не различалась в группах с карбоплатином и без него, 60% и 71,4% соответственно. Наши данные согласуются с результатами исследования GeparSixto, где было показано, что у больных с лимфоцит-предоминантными формами опухоли добавление карбоплатина существенно повышало эффективность лечения при HER2-позитивном подтипе, частота пПР составила 78%, а в группе без карбоплатина — 50%.

Интересно, что при люминальном подтипе в нашем исследовании частота RCB0 была очень высокой и составила 83,3% при высоком уровне ИОЛ при проведении стандартной антрациклин/таксан содержащей ХТ против всего 37,9% при низком уровне. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень ИОЛ играет различную роль при нелюминальном и люминальном Her2-позитивных подтипах. Так при нелюминальном подтипе высокий уровень ИОЛ может говорить о высокой чувствительности к платиносодержащей ХТ и предпочтении назначения режима ТСН, в то время как при люминальном подтипе — о чувствительности к ХТ в принципе.

Далее мы отметили, что при люминальном подтипе частота RCB0 существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона — 75%, против 33% при их высокой (7-8 баллов по Allred) экспрессии. Можно

предположить, что высокая экспрессия рецепторов прогестерона говорит о принадлежности опухоли к люминальному, а не Her2 обогащенному молекулярному подтипу и, соответственно, низкой чувствительности к ХТ.

В нашем исследовании у 28 больных оценена динамика Ki67 и ИОЛ через 3 недели от начала лечения. Как при нелюминальном, так и люминальном подтипах не было обнаружено достоверного снижения уровня Ki67. При нелюминальном подтипе не обнаружено корреляции между снижением уровня Ki67 и достижением RCB0. В то время как при люминальном подтипе при снижении уровня Ki67 на 30% и более частота RCB0 составила 50%, при отсутствии снижения — 14,2%, различия не достигли статистической значимости. В исследовании ADAPT [125], изучалась предоперационная терапия T-DM1+/- эндокринотерапия и эндокринотерапия в комбинации с трастузумабом при люминальном Her2-позитивном раке. Также через 3 недели лечения бралась повторная биопсия, было отмечено, что при снижении Ki67 на 30% и более частота пПР составляет 35,7% и 19,8% при отсутствии снижения.

При изучении динамики ИОЛ при нелюминальном подтипе выяснилось, что на фоне проведения 3-х недель терапии отмечается достоверное повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным. При повышении уровня ИОЛ достижение RCB0 наблюдалось у 100% (3/3) больных, если уровень ИОЛ не изменился — у 57,1% (4/7) больных. При этом, если уровень ИОЛ до лечения при нелюминальном подтипе не коррелировал с RCB0, то уровень ИОЛ после 3-х недель терапии показал тенденцию к статистической значимости в отношении достижения RCB0. Так, частота RCB0 при отсутствии повышения уровня ИОЛ составила 33,3% (2/6), при повышении — 100% (5/5).

При люминальном подтипе также отмечалось достоверное повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным. При этом частота RCB0 у больных, у которых отмечено повышение уровня ИОЛ, составила 60% (3/5) против 25% (3/12) у тех, у кого он не изменился.

Таким образом, снижение уровня Ki67 через 3 недели после начала терапии при люминальном подтипе, а также повышение уровня ИОЛ при люминальном и

нелюминальном подтипах может говорить о высоком шансе достижения RCB0, что можно учитывать при планировании дальнейших исследований по неоадьювантной терапии при Her2-позитивном РМЖ.

Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%. В группе люминального Her2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ составила 97,6%, в группе нелюминального — 91,4%. Мы не ставили своей целью сравнение результатов по выживаемости с данными литературы, поскольку больные получали стандартные режимы НА терапии. Кроме того, сравнения могут быть некорректны в связи с тем, что в большинстве исследований была смешанная популяция больных (ранние и местно-распространенные стадии).

Наибольший интерес представляет оценка выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли и ее характеристик, как и при ТН РМЖ. В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения и недостижения RCB0. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 97,4% при отсутствии RCB0 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035-1,86, $p=0,18$). В то время как показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95%ДИ 0,09-0,79, $p=0,03$).

Резидуальная опухоль была изучена у 33 больных, не достигших RCB0. В связи с небольшим числом случаев анализ резидуальной опухоли проводился в общей группе больных, без разделения на люминальный и нелюминальный. В отличие от результатов 3-х недельной биопсии отмечено достоверное снижение уровня Ki67 в резидуальной опухоли после проведения всего курса НА ХТ. Не было отмечено изменения уровня ИОЛ по сравнению с исходным и 3-х недельным. Это связано с тем, что подавляющее число больных с исходно высоким уровнем ИОЛ (13/18) или повышением уровня ИОЛ (6/8), отмеченным при 3-х недельной биопсии, достигли RCB0. Из 5 больных с исходно высоким уровнем ИОЛ, не достигших RCB0, у 2 он остался на прежнем уровне, у 3

снижился. У 2 больных с высоким 3-х недельным уровнем ИОЛ, не достигшим RCB0, отмечено его снижение в резидуальной опухоли.

Лишь несколько исследований изучали роль ИОЛ в резидуальной опухоли при Her2-позитивном РМЖ. В исследовании Наму (2017), изучалось значение ИОЛ в первичной, резидуальной опухоли и динамика изменения уровня ИОЛ [110]. Уровень ИОЛ в первичной опухоли не влиял на частоту достижения пПР. Также не было обнаружено корреляции между ИОЛ до начала лечения и выживаемостью. Авторы отметили достоверное снижение уровня ИОЛ на фоне проведения терапии. Интересно, особенностью данного исследования было то, что уровень ИОЛ определялся и у больных с пПР и была отмечена строгая корреляция между снижением ИОЛ и достижением пПР. Поскольку в нашем исследовании изучался уровень ИОЛ после 3-х недель лечения и было отмечено его достоверное повышение, можно предположить, что на начало терапии опухоль реагирует повышением уровня ИОЛ. Как сказано выше, в дальнейшем у большинства больных с повышением ИОЛ развивается пПР. Из 7 больных с исходно либо 3-х недельным высоким уровнем ИОЛ, не достигшим пПР у 5 отмечено снижением уровня ИОЛ в резидуальной опухоли (71,4%), что в целом соответствует обсуждаемому исследованию, где снижением ИОЛ отмечено у 78% больных. Поскольку в нашем исследовании высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли был отмечен всего у 2 больных, мы не можем высказаться о его прогностической значимости. В обсуждаемом исследовании уровень ИОЛ > 25% в резидуальной опухоли был независимым негативным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости (HR 7,98, 95% ДИ 1,68-37,77, p=0,009). Авторы отмечают, что эти результаты отличаются от результатов изучения ИОЛ в резидуальной опухоли при ТН РМЖ, где высокий уровень ИОЛ коррелирует с лучшей выживаемостью (что показано и в нашем исследовании). Возможно, данные различия связаны с различными иммунологическими особенностями подтипов РМЖ, использованием трастузумаба при Her2-позитивном подтипе и требуют дальнейшего изучения.

Далее, так же как и при ТН подтипе, мы изучали роль индекса Ki67 в резидуальной опухоли. Оказалось, что выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как выживаемость при RCBII+III и Ki67≥20% была достоверно хуже (98,1%, 100% и 71,4% соответственно, p=0,02), что соответствует результатам, полученным при ТН подтипе. Насколько нам известно, это первое сообщение о роли Ki67 в резидуальной опухоли у больных Her2-позитивным РМЖ. В исследовании Sheri (2015), которое упоминалось в обзоре литературы и обсуждении к главе 1, и показавшее, что сочетание таких показателей как класс RCB и Ki67 имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности, 24% больных имели опухоли Her2-позитивного подтипа. Однако, не сообщаются данные по выживаемости в зависимости от RCB и Ki67 отдельно для этого подтипа. Хотя, можно предположить, что низкий уровень Ki67 в резидуальной опухоли является универсальным признаком хорошего прогноза для всех подтипов, в отличие от уровня ИОЛ, как обсуждалось выше.

4.7 Резюме по главе

При проведении неоадьювантной антрациклин/таксан содержащей терапии в комбинации с трастузумабом при раннем Her2-позитивном РМЖ частота RCB0 выше у больных с нелюминальными опухолями по сравнению с люминальными (66,7% против 43,9% соответственно).

Определение в первичной опухоли таких показателей как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ позволяет получить дополнительную предиктивную и прогностическую информацию.

Различные факторы влияют на достижение RCB0 при нелюминальном и люминальном подтипах. Так, при нелюминальном подтипе при экспрессии андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и высоком уровне ИОЛ частота RCB0+I достигла 100%. При люминальном подтипе частота RCB0 была существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона по сравнению с их высокой экспрессией и при высоком уровне ИОЛ.

Добавление карбоплатина к антрациклин/таксан содержащей ХТ не приводит к повышению частоты RCB0 во всей подгруппе нелюминального рака. Однако, при высоком уровне ИОЛ частота RCB0 была наибольшей (83,3%) при проведении карбоплатин содержащей ХТ, в то время как в группе без карбоплатина частота RCB0 составила 50%. В то время как при низком уровне ИОЛ частота RCB0 не различалась в группах с карбоплатином и без него.

При изучении повторной биопсии через 3 недели от начала лечения, как при нелюминальном так и люминальном подтипах отмечено достоверное повышение уровня ИОЛ по сравнению с исходным, но не уровня Ki67. Причем частота достижения RCB0 при повышении уровня ИОЛ была в 2 раза выше, чем у больных, у которых не отмечено повышение ИОЛ.

При люминальном подтипе у больных со снижением 3-х недельного уровня Ki67 на 30% и более частота достижения RCB0 была более чем в 3 раза выше, чем у больных без снижения Ki67.

Больные с RCB0+I имеют достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с RCBII+III.

Ki67 в резидуальной опухоли позволяет получить дополнительную прогностическую информацию. Так, выживаемость больных с RCBII+III и уровнем Ki67<20% близка к выживаемости больных с RCB0+I. В то время как больные с RCBII+III и уровнем Ki67≥20% имели достоверно худшие результаты выживаемости.

Проведение неоадьювантной (в отличие от адьювантной) системной терапии при раннем Her2-позитивном РМЖ позволяет четко разделить больных на прогностические группы и планировать дополнительную адьювантную терапию.

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ
У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМИ ПОДТИПАМИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1-2N0-1M0 стадий**

5.1 Материалы и методы

В данной главе приведена характеристика 174 больных гормонозависимым Her2-негативным подтипом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые получали короткий курс (2-3 недели) предоперационной гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

В исследование были включены 174 больные с медианой возраста 56 лет, чуть больше половины (58%) больных имели опухоли T2 и 40% больных имели поражение регионарных лимфатических узлов. В подавляющем большинстве случаев опухоли были 2-й степени злокачественности (83,9%), медиана Ki67 составила 26% (диапазон 5-96), 36% больных имели высокий (более 30%) уровень Ki67. В 90,2% случаев имелась высокая (7-8 баллов) экспрессия рецепторов эстрогенов, в 60% — высокая экспрессия рецепторов прогестерона. Отсутствие экспрессии РП наблюдалось в 8,6% случаев. Экспрессия андрогеновых рецепторов определена у 57 больных, в 84% случаев она составила 7-8 баллов, у 3-х больных она отсутствовала. У 114 больных оценен уровень ИОЛ, медиана составила 5%. Учитывая то, что уровень ИОЛ был существенно ниже у больных гормонозависимым Her2-негативным раком, в отличие от ТН и Her2-позитивного подтипов, и лишь несколько больных имели уровень ИОЛ 20-40 %, мы разделили больных на группы менее 20% и 20% и более (таблица 34).

В исследовании изучались больные в пременопаузе и менопаузе, их характеристика представлена отдельно (таблица 35).

Таблица 34 — Характеристика больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ

Признак	n=174 (%)
Возраст, медиана (диапазон)	56 (32-83)
Критерий T	
T1	73 (42,0%)
T2	101 (58,0%)
Критерий N	
N0	105 (60,3%)
N1	69 (39,7%)
Степень злокачественности	
1	11 (6,3%)
2	144 (82,8%)
3	15 (8,6%)
не определено	4 (2,3%)
Ki67, медиана (диапазон)	26 (5-96)
<10%	9 (5,2%)
10-30%	102 (58,6%)
>30%	63 (36,2%)
Экспрессия PЭ, баллы	
7-8	157 (90,2%)
4-6	17 (9,8%)
Экспрессия PП, баллы	
7-8	108 (62,1%)
5-6	36 (20,7%)
3-4	15 (8,6%)
0	15 (8,6%)
Экспрессия AR, баллы	n=57
7-8	48 (84,3%)
4-6	6 (10,5%)
0	3 (5,2%)
ИОЛ, %	n=114 (медиана 5)
< 20	102 (89,5%)
≥20	12 (10,5%)
Герминальные мутации	n=24
нет	19 (78,3%)
BRCA1/2	3 (13,0%)
CHEK2	2 (8,7%)

Таблица 35 — Характеристика больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ в пременопаузе и менопаузе

Признак	Пременопауза n=74 (%)	Менопауза n=100 (%)
Возраст, медиана (диапазон)	45 (32-55)	63,5 (54-83)
Критерий pT		
T1	29 (39,2%)	44 (44,0%)
T2	45 (60,8%)	56 (56,0%)
Критерий pN		
N0	42 (56,7%)	63 (63,0%)
N+	32 (43,2%)	37 (37,0%)
Гистологический вариант		
ИРНТ	55 (74,3%)	66 (66,0%)
инфильтративный дольковый	13 (17,6%)	20 (20,0%)
тубулярный, слизистый		4 (4,0%)
другие	6 (8,1%)	10 (10,0%)
Степень злокачественности	n=72*	n=98**
1	7 (9,7%)	4 (4,1%)
2	62 (86,1%)	82 (83,7%)
3	3 (4,2%)	12 (12,2%)
КI67, медиана (диапазон)	30 (5-96)	25 (4-90)
<10%	2 (2,7%)	7 (7%)
10-30%	44 (59,5%)	59 (59%)
>30%	28 (37,8%)	34 (34%)
Экспрессия РЭ, баллы		
7-8	63 (85,1%)	94 (94,0%)
5-6	11 (14,9%)	6 (6,0%)
Экспрессия РП, баллы		
7-8	50 (67,6%)	58 (58,0%)
5-6	18 (24,3%)	18 (18,0%)
3-4	26 (4,1%)	12 (12,0%)
0	3 (2,7%)	12 (12,0%)

Признак	Пременопауза n=74 (%)	Менопауза n=100 (%)
РЭ+/РП+	71(95,9%)	89 (89%)
РЭ 7-8/РП 7-8	43 (58,1%)	56 (56%)
РЭ +/РП-	3 (4,1%)	12 (12%)
Экспрессия AR, баллы	n=24	n=33
7-8	20 (83,3%)	28 (84,8%)
5-6	3	3
0	1	2
ИОЛ, %	n=46 (медиана 5)	n=68 (медиана 5)
< 20	39 (84,8%)	63 (92,6%)
≥20	7 (15,2%)	5 (7,4%)
Герминальные мутации	n=17	n=7
Нет	14 (72,2%)	5
BRCA1/2	27 (12,5%)	1
CHEK2	1 (6,3%)	1
ГТ		
Тамоксифен	74 (100%)	28 (8%)
ИА		92 (92%)
* У 2-х больных степень злокачественности не определена		
** У 2-х больных степень злокачественности не определена		

Медиана возраста больных в пременопаузе составила 45 лет, в менопаузе 63,5 лет. Отмечалось примерно одинаковое распределение больных по критериям Т и N и гистологическим подтипам опухоли. В группе пременопаузы было несколько больше случаев с 1-й степенью злокачественности, меньше больных с отрицательными РП и с исходно низким (<10%) уровнем Ki67, а также больше случаев с исходным уровнем ИОЛ 20% и более. В группе менопаузы 8 больных получали тамоксифен, 92 больные — ингибиторы ароматазы.

5.2 Результаты

5.2.1 Оценка факторов, влияющих на снижение Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

Исходно за клинически значимое снижение уровня Ki67 было принято снижение этого показателя ниже 10%. В таблице приведен анализ влияния исходных клиничко-морфологических факторов на снижение Ki67 ниже 10%. Не было выявлено влияния на снижение Ki67 таких факторов как возраст, критерии T и N, гистологический вариант опухоли, степень злокачественности. Единственным фактором, достоверно влияющим на снижение Ki67 являлся исходный уровень Ki67. Так, при уровне Ki67 10-30% снижение его ниже 10% наблюдалось у 56% больных против 20,6% при исходном уровне более 30%. Также отметим, что при уровне РЭ 7-8 баллов, снижение Ki67 наблюдалось почти в 3 раза чаще, чем при уровне 5-6 баллов (различия не достигли статистической значимости). При уровне РП 7-8, 5-6 и 3-4 балла, снижение Ki67 наблюдалось с одинаковой частотой, а вот при отсутствии экспрессии — почти в 3 раза реже ($p=0,1$). При наличии экспрессии обоих рецепторов снижение Ki67 отмечено у 45,8% больных против 16,7% при любых РЭ, но отсутствии экспрессии РП (тенденция к статистической значимости). Снижение Ki67 наблюдалось у 50% больных с ИОЛ ниже 20% и только у 1 из 5 больных с ИОЛ 20% и более ($p=0,35$). Чаще к значимому снижению Ki67 приводило использование ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном (таблица 36).

Таблица 36 — Анализ исходных клиничко-морфологических факторов, влияющих на снижение Ki67 у больных в менопаузе (результаты однофакторного анализа)

Признак, n=93*	Снижение Ki67<10% n=40	p
Возраст		
до 60 лет	9/25 (36,0%)	
60 лет и старше	31/68 (45,6%)	0,48

Признак, n=93*	Снижение Ki67<10% n=40	p
Критерий pT T1 T2	20/40 (50%) 20/53 (37,8%)	0,29
Критерий pN N0 N1	29/59 (49,2%) 11/34 (32,4%)	0,13
Гистологический вариант ИРНТ Инфильтративный дольковый Тубулярный, слизистый Другие	25/59 (42,4%) 8/20 (40,0%) 2/4 (50%) 5/10 (50%)	0,8 (ИРНТ против дольковый)
Степень злокачественности 1 2 3	1/3 34/76 (44,7%) 4/12 (33,3%)	0,7
Ki67 до, % 10-30 >30	33/59 (55,9%) 7/34 (20,6%)	0,001
Экспрессия РЭ, баллы 7-8 5-6	39/87 (44,8%) 1/6 (16,7%)	0,2
Экспрессия РП, баллы 7-8 5-6 3-4 0	24/52 (46,1%) 8/17 (47,1%) 5/12 (41,6%) 2/12 (16,7%)	0,1 (7-8 против 0)
РЭ+/РП+ РЭ 7-8/РП 7-8 РЭ+/РП-	38/82 (45,8%) 24/51 (47,0%) 2/12 (16,7%)	0,06 (+/+ против +/-)
Экспрессия AR, баллы 7-8 3-6 нет	12/25 (48%) 0/3 0/2	

Признак, n=93*	Снижение Ki67<10% n=40	p
ИОЛ, % < 20 ≥20	29/58 (50%) 1/5 (20%)	0,35
Предоперационная ГТ Тамоксифен ингибиторы ароматазы	1/8 (12,5%) 39/85 (45,9%)	0,13
*Исключены больные с исходным уровнем Ki67<10%		

5.2.2 Оценка динамики морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли после короткого предоперационного курса гормонотерапии у больных в постменопаузе

В процессе проведения короткого курса предоперационной гормонотерапии отмечено статистически значимое снижение уровня Ki67 ($p=0,001$) (рисунок 24).

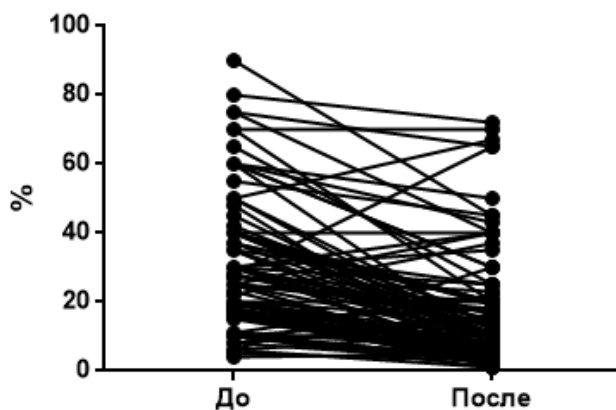


Рисунок 24 — Динамика изменения уровня Ki67 в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

При исходном уровне Ki67 10-30% в 56% случаев произошло его снижение ниже 10%, у 34% уровень Ki67 остался в прежних границах и у 10% больных произошло повышение этого показателя выше 30%. У больных с исходным уровнем выше 30% в 20,5% случаев Ki67 снизился ниже 10%, в 53% снизился до уровня 10-30% и в 26,5% случаев он остался выше 30% (таблица 37).

Таблица 37 — Динамика Ki67 в зависимости от исходного уровня

Ki67 до \ Ki67 после	<10%	10-30%	>30%
<10%	4/7	33/59 (55,9%)	7/34 (20,5%)
10-30%	3/7	20/59 (33,9%)	18/34 (52,9%)
>30%		6/59 (10,1%)	9/34 (26,5%)

У 56 больных определена экспрессия РЭ и РП в операционном материале. Не отмечено динамики изменения РЭ ($p=0,14$). В то время как наблюдалось достоверное снижение экспрессии РП ($p=0,001$) (рисунок 25).

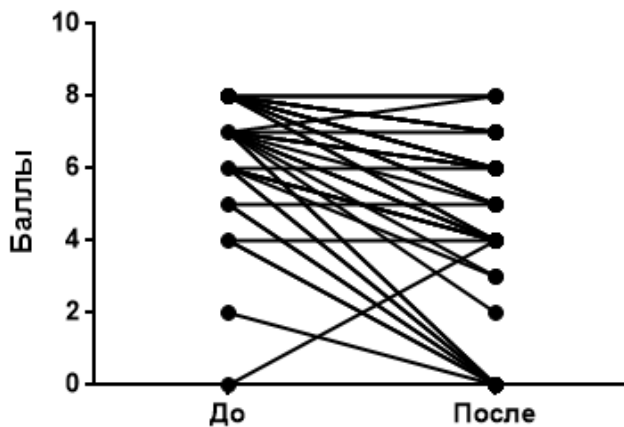


Рисунок 25 — Динамика изменения экспрессии РП в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

Не отмечено корреляции динамики изменения РЭ и РП (были 7-8 баллов и остались 7-8 баллов или понизились) со снижением Ki67. При сохранении любой экспрессии РП снижение Ki67 отмечено в 50% случаев, при потере экспрессии после курса гормонотерапии при исходно положительных РП, лишь в 22,2% случаев ($p=0,25$). При отсутствии РП до и после лечения, снижения Ki67 не отмечено ни у одной из 8 больных (таблица 37).

У 41 больной изучен уровень ИОЛ до и после курса предоперационной гормонотерапии. Отмечено статистически значимое повышение уровня ИОЛ ($p=0,02$) (рисунок 26). Снижение уровня Ki67 отмечено только у больных с уровнем ИОЛ 10% и менее до и после лечения в отличие от больных с

повышением ИОЛ более 20% или сохранением уровня ИОЛ 20% и более (таблица 38).

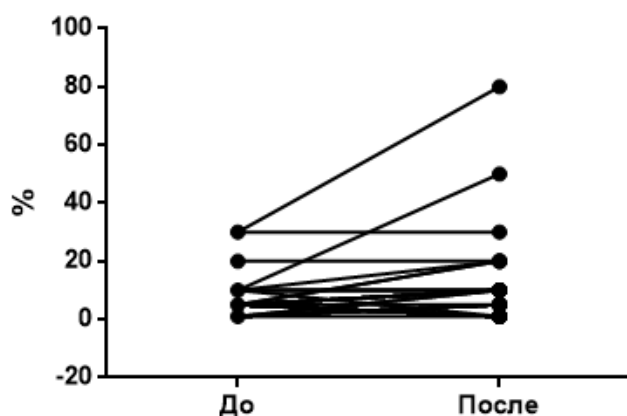


Рисунок 26 — Динамика уровня ИОЛ в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

Таблица 38 — Динамика изменения РЭ, РП и ИОЛ и ее связь со снижением Кi67 (результаты однофакторного анализа)

Динамика	Снижение Кi67 ниже 10%	p
РЭ до и после лечения 7-8/7-8 баллов понизились	19/46 (41,3%) 2/7 (28,6%)	0,23
РП до и после лечения 7-8/7-8 баллов понизились +/0 +/ 0/0	3/7 (42,9%) 12/28 (42,9%) 2/9 (22,2%) 16/32 (50%) 0/8	0,25 (+/+ против +/-)
ИОЛ до и после лечения ≤10%/≤10% ≤10%/≥20% ≥20%/≥20%	19/31 (61,3%) 0/3 0/3	

5.2.3 Анализ выживаемости

При медиане времени наблюдения 44,5 месяцев (диапазон 19,0-99,0 месяцев) прогрессирование развилось у 4-х больных, 1 больная погибла в возрасте 78 лет от сердечно-сосудистой патологии через 57 месяцев после операции, у одной больной развился рак толстой кишки через 16 месяцев после операции, получила соответствующее лечение, в настоящее время наблюдается без прогрессирования и одна больная погибла от рака желудка через 58 месяцев после операции. Еще 2 больные потеряны из наблюдения на сроках 37 и 52 месяца. Пятилетняя БРВ (без рецидива рака молочной железы) составила 95,1%, 5-летняя ОВ — 94,9% (рисунок 27).

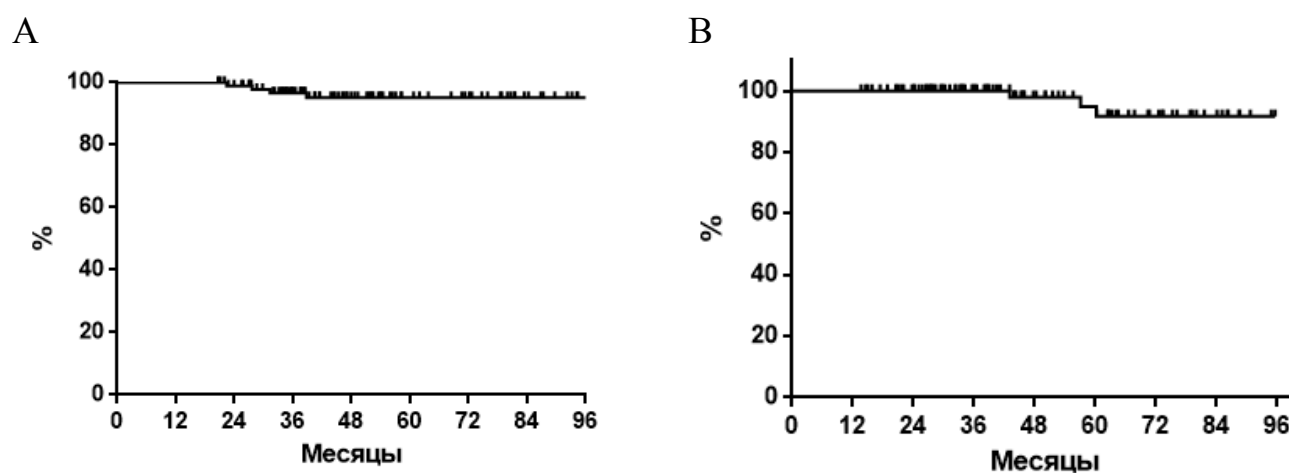


Рисунок 27 — Выживаемость больных в постменопаузе: А — БРВ; В — ОВ

Анализ клинико-морфологических факторов, влияющих на риск развития рецидива

Учитывая небольшое число рецидивов нам не удалось определить исходные клинико-морфологические факторы, значимо влияющие на риск развития рецидива и выживаемость (таблица 39). Отметим, что рецидивов заболевания не наблюдалось при опухолях T1, 1 степени злокачественности, уровне ИОЛ 20 и более. Как и предполагалось, чаще рецидивы наблюдались у больных с низкой

экспрессией РЭ, с низкой или отсутствием экспрессии РП. Исходный уровень Ki67 не влиял на частоту рецидива.

Таблица 39 — Исходные клинико-морфологические характеристики и частота рецидива у больных в менопаузе (однофакторный анализ)

Признак	Рецидив n=4 (%)	p
Возраст до 60 лет 60 лет и старше	2/27 (7,4%) 2/73 (2,7%)	0,29
Критерий T T1 T2	0/44 4/56 (7,1%)	0,12
Критерий N N0 N1	3/63 (8,3%) 1/37 (3,7%)	1,0
Гистологический вариант ИРНТ инфильтративный дольковый тубулярный, слизистый другие	4/66 (6,0%) 0/20 0/4 0/10	0,27 (ИРНТ против дольковый)
Степень злокачественности 1 2 3	0/4 3/82 (3,7%) 1/12 (8,3%)	0,42
Лимфоваскулярная инвазия Есть Нет	0/22 4/57 (7,0%)	0,57
Ki67 до лечения, % <10 10-30 >30	0/7 2/59 (3,4%) 2/34 (5,9%)	0,62
Экспрессия РЭ, баллы 7-8 5-6	3/94 (3,2%) 1/6 (16,7%)	0,17

Экспрессия РП, баллы		
7-8	1/58 (1,7%)	0,3 (7-8 против 0)
5-6	1/18 (5,5%)	
3-4	1/12 (8,3%)	
0	1/12 (8,3%)	
РЭ+/РП+	3/89 (3,4%)	0,3
РЭ+/РП-	1/12 (8,3%)	
Экспрессия AR, n=33, баллы		
7-8	2/28 (7,1%)	0,32
3-6	0/3	
0	0/2	
ИОЛ, %, n=68		
< 20	3/63 (4,8%)	0,65
≥20	0/5	
Предоперационная ГТ		
Тамоксифен	0/8	1,0
ингибиторы ароматазы	4/92 (4,3%)	

При анализе динамики морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе курса предоперационной гормонотерапии также не удалось обнаружить статистически значимых предикторов рецидива (таблица 40). Чаще рецидивы наблюдались при высоком (более 30%) уровне Ki67, снижении экспрессии РЭ, потере экспрессии РП при исходно положительном уровне. Не зафиксированы рецидивы у больных с уровнем Ki67 менее 10, сохранении высокого уровня экспрессии РП, повышении уровня ИОЛ или сохранении высокого уровня ИОЛ.

Таблица 40 — Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей и частота рецидива у больных в менопаузе (однофакторный анализ)

Признак	Рецидив n (%)	p
Ki67 после лечения		
<10	0/44	0,17
10-30	2/41 (4,8%)	
>30	2/15 (13,3%)	

Признак	Рецидив n (%)	p
РЭ до и после лечения, баллы 7-8/7-8 понизились	2/46 (4,3%) 1/7 (14,2%)	0,3
РП до и после лечения, баллы 7-8/7-8 понизились +/ +/ 0/0	0/9 1/29 (3,4%) 2/37 (5,4%) 1/9 (11,1%) 1/9 (11,1%)	0,36 (+/+ против +/0)
РП после лечения, баллы 7-8 0 5-6 3-4	0/9 2/19 (10,5%) 1/15 (6,6%) 1/13 (7,7%)	0,53 (7-8 против 0)
ИОЛ до и после лечения $\leq 10\%/\leq 10\%$ $\leq 10\%/\geq 20\%$ $\geq 20\%/\geq 20\%$	2/34 (5,9%) 0/4 0/3	0,8
ИОЛ после менее 20% 20% и более	2/38 (5,3%) 0/9	0,8

Анализ выживаемость в зависимости от динамики Ki67

Наибольший интерес представляет анализ выживаемости больных в зависимости от динамики Ki67 с целью определения возможности ее использования для индивидуализации адъювантной терапии. Как уже было отмечено, исходный уровень Ki67 не оказывал влияния на выживаемость, так 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ при $Ki67 < 10\%$ составила 100%, от 10 до 30% — 95,7% и 92,6% при уровне более 30% ($p=0,6$) (рисунок 28).

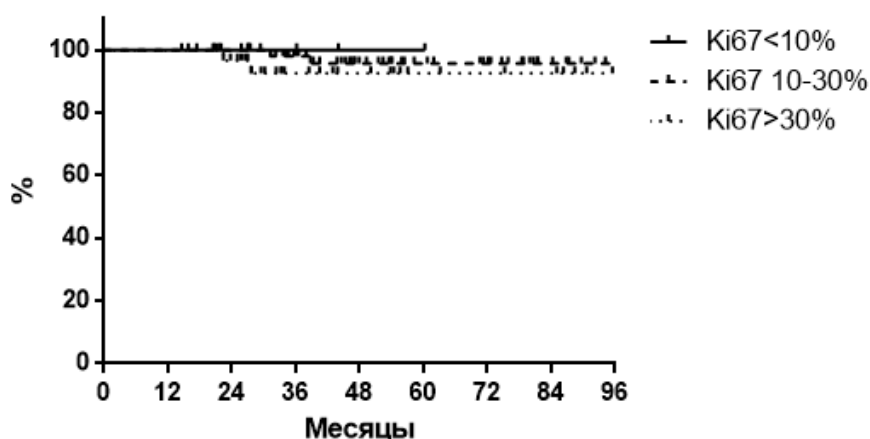


Рисунок 28 — БРВ в зависимости от исходного уровня Ki67 у больных в менопаузе

В то же время, были отмечены значимые различия в выживаемости в зависимости от уровня Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии. Так, 5-летняя выживаемость составила 100% при уровне Ki67 < 10%, 94,9% при уровне 10-30% и 76,4% при уровне выше 30% ($p=0,02$) (рисунок 29).

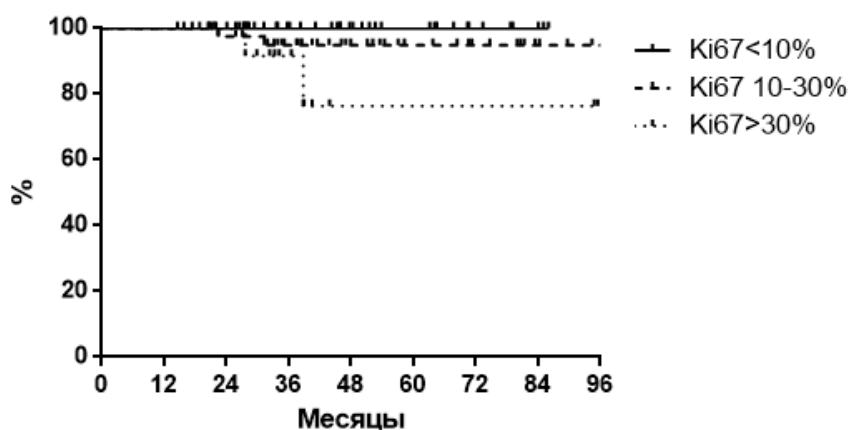


Рисунок 29 — БРВ в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

Ни у одной из 7 больных с исходным уровнем Ki67 ниже 10 не отмечено прогрессирования, никто из них не получал адъювантную ХТ.

Из 40 больных, у которых уровень Ki67 был выше до лечения но снизился ниже 10%, ни у одной не отмечено прогрессирования болезни независимо от

размера опухоли, вовлечения лимфатических узлов (N+ у 11 больных), степени злокачественности (3-я степень злокачественности у 4 больных), исходного уровня и динамики экспрессии РЭ и РП, ИОЛ. Только 2 из этих больных получали адъювантную ХТ.

С другой стороны повышение уровня Ki67 выше 30% (при исходном 10-30%) либо сохранение на этом уровне говорит о худшем прогнозе и требует рассмотрения вопроса о назначении адъювантной ХТ.

Из 38 больных, у которых Ki67 остался в пределах 10-30%, либо снизился до этих значений, ХТ получили только 7 пациенток. В этой группе рецидив отмечен у 2 больных, у обеих был отмечен низкий уровень экспрессии либо отсутствие экспрессии РП, у одной — 3-я степень злокачественности опухоли, они не получали ХТ. Таким образом, в этой группе больных о назначении ХТ следует думать при наличии неблагоприятных характеристик опухолевого процесса.

Динамика Ki67 и последующая адъювантная терапия у больных в менопаузе

При сохранении высокого уровня Ki67 или его повышение после короткого курса предоперационной гормонотерапии больным назначалась адъювантная ХТ. Так, адъювантную ХТ получили 16 из 30 больных (53,3%) с уровнем Ki67 20% и более после операции, в то время как при исходном уровне Ki67 20% и более — только 18 из 67 (26,9%) ($p=0,02$). Можно сделать вывод, что половине больных с исходно высоким уровнем Ki67 удалось избежать ХТ. Также в тех случаях, когда исходно больные получали тамоксифен, он был заменен на ингибиторы ароматазы, а при приеме нестероидных ингибиторов ароматазы в некоторых случаях — на эксеместан. Наибольшие сложности вызывает вопрос замены или интенсификации гормонотерапии при отсутствии снижения Ki67 на терапии ингибиторами ароматазы. Так, у 2 больных с повышением уровня Ki67 несмотря на проведение адъювантной ХТ развился рецидив болезни на фоне продолжения терапии ингибиторами ароматазы.

5.2.4 Оценка факторов, влияющих на снижение Ki67 после короткого курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе

При проведении короткого курса предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у 74 больных в пременопаузе достоверное влияние на снижение Ki67 ниже 10% оказывали такие факторы как степень злокачественности и исходный уровень Ki67 (таблица 41). Так, при 1-й степени злокачественности, снижение Ki67 наблюдалось в 43% случаев против 11,5% при 2-й степени ($p=0,04$). При исходном уровне Ki67 10-30% снижение этого показателя ниже 10% отмечено у 20,5% больных, в то время как при исходном уровне более 30% этого не произошло ни у одной больной. Также отметим, что чаще значимое снижение Ki67 наблюдалось при T1, высокой экспрессии обоих рецепторов и РП.

Таблица 41 — Анализ клиничко-морфологических факторов, влияющих на снижение Ki67 у больных в пременопаузе (результаты однофакторного анализа)

Признак	Снижение Ki67<10% n=72*	p
Возраст <40 лет 40 лет и более	2/13 (15,4%) 7/59 (11,9%)	0,7
Критерий T T1 T2	6/28 (21,4%) 3/44 (6,8%)	0,14
Критерий N N0 N1	6/41 (14,6%) 3/31 (9,7%)	0,64
Гистологический вариант ИРНТ инфильтративный дольковый тубулярный, слизистый	5/55 (9,1%) 2/12 (16,7%) 2/5 (40%)	0,6 (ИРНТ против дольковый)
Степень злокачественности** 1 2 3	3/7 (42,9%) 6/61 (11,5%) 0/2	0,04 (1 против 2)

Признак	Снижение Ki67<10% n=72*	p
Ki67 10-30% >30%	9/44 (20,5%) 0/28	0,01
Экспрессия РЭ, баллы 7-8 5-6	8/61 (13,1%) 1/11 (9,1%)	1,0
Экспрессия РП, баллы 7-8 ниже 7-8	8/48 (16,7%) 1/24 (4,2%)	0,25
РЭ+/РП+ РЭ 7-8/РП 7-8 РЭ +/РП ниже 7-8	9/69 (13,0%) 8/43 (18,6%) 1/24 (4,2%)	0,14
Экспрессия AR, баллы 7-8 5-6 0	3/20 (14,3%) 0/3 0/1	
ИОЛ, % < 20 ≥20	6/39 (15,4%) 0/7	0,56
* Исключены 2 больные с исходным Ki67<10%		
** Не определена у 2 больных		

5.2.5 Оценка динамики морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли после короткого предоперационного курса гормонотерапии у больных в пременопаузе

В процессе проведения короткого курса предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе отмечено статистически значимое снижение уровня Ki67 ($p < 0,001$) (рисунок 30). Медиана составила 20% (диапазон 3-75).

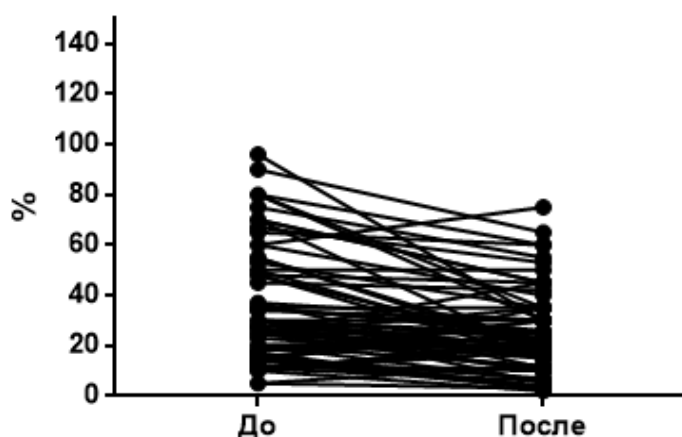


Рисунок 30 — Динамика изменения уровня Ki67 в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе

При исходном уровне Ki67 10-30% в 20,5% случаев произошло его снижение ниже 10%, у 73% уровень Ki67 остался в прежних границах и у 7% больных произошло повышение этого показателя выше 30%. У больных с исходным уровнем выше 30% примерно в половине случаев Ki67 снизился до уровня 10-30% или остался выше 30% (таблица 42).

Таблица 42 — Динамика Ki67 в зависимости от исходного уровня

Ki67 до \ Ki67 после	<10%	10-30%	>30%
<10%	1/2	9/44 (20,5%)	0/28
10-30%	1/2	32/44 (72,8%)	13/28 (46,4%)
>30%		3/44 (6,8%)	15/28 (53,5%)

У 46 больных определена экспрессия РЭ и РП в операционном материале. В отличие от больных в менопаузе в группе пременопаузальных больных отмечено достоверное снижение уровня экспрессии РЭ ($p < 0,001$) на фоне приема тамоксифена (рисунок 31). В то время как достоверного снижения экспрессии РП не наблюдалось ($p = 0,14$) (рисунок 31).

Не отмечено снижения Ki67 ниже 10% у больных со снижением уровня экспрессии РЭ или РП, а также при отсутствии экспрессии РП до и после гормонотерапии или потери РП при исходно положительных РП (таблица 43).

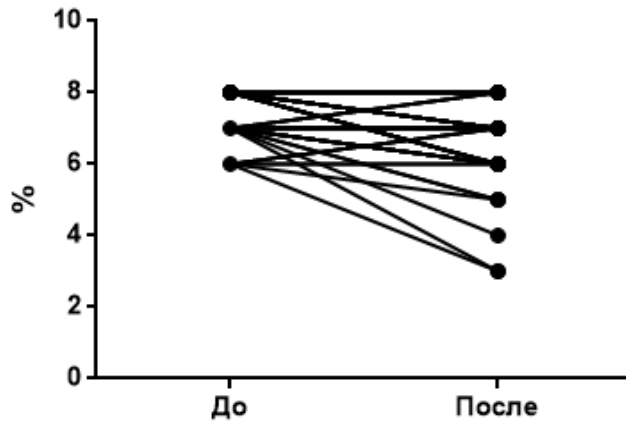


Рисунок 31 — Динамика изменения экспрессии РЭ в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе

Таблица 43 — Динамика изменения РЭ, РП и ИОЛ и ее связь со снижением Кi67 (результаты однофакторного анализа)

Динамика	Снижение Кi67 ниже 10%	p
РЭ до и после, баллы 7-8/7-8 понизились	n=46 4/20 (20%) 0/18	0,1
РП до и после, баллы 7-8/7-8 понизились +/-0 +/-+ 0/0	5/24 (20,8%) 0/9 0/2 4/40 (10%) 0/2	0,27 (+/-+ против 7-8)
ИОЛ динамика ≤10%/≤10% ≤10%/≥20% ≥20%/≥20%	3/21 (14,3%) 0/3 0/2	

У 28 больных изучен уровень ИОЛ до и после лечения. Отмечено повышение уровня ИОЛ (тенденция к статистической значимости, $p=0,09$) (рисунок 32). Так же как и у больных в менопаузе снижение уровня Кi67 отмечено только у больных с уровнем ИОЛ 10% и менее до и после лечения в отличие от больных с повышением ИОЛ более 20% или сохранением уровня ИОЛ 20% и более (таблица 43).

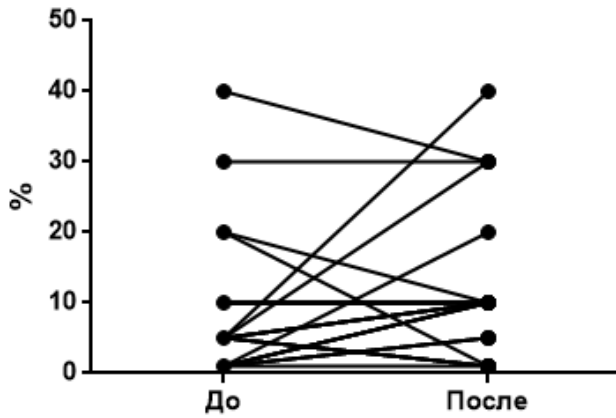


Рисунок 32 — Динамика уровня ИОЛ в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе

5.2.6 Анализ выживаемости

При медиане наблюдения 46 месяцев (диапазон 19,6-114,3 месяца), прогрессирование зафиксировано у 6 из 74 больных (8,1%), у 2 из них возник местный рецидив, по поводу чего проведено радикальное лечение, в настоящее время они живы без признаков прогрессирования. У остальных 4 больных первым проявлением прогрессирования были отдаленные метастазы. Медиана времени до прогрессирования составила 26,4 месяца (диапазон 16,3-69,3 месяцев). 5-летняя БРВ составила 89,6%, ОВ — 98,3%, 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 95,3% (рисунок 33).

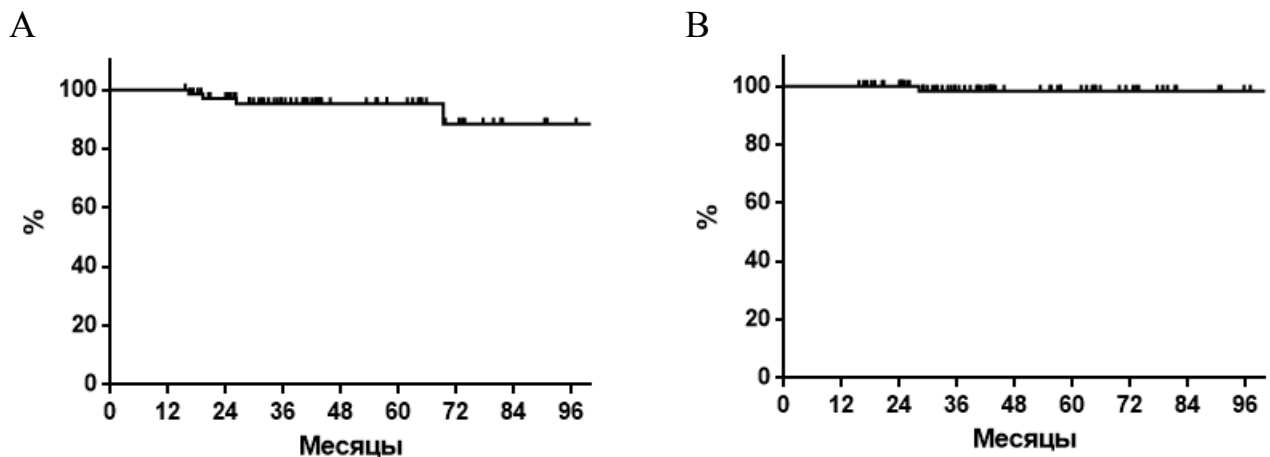


Рисунок 33 — Выживаемость больных в пременопаузе: А — выживаемость без отдаленных метастазов; В — ОВ

Анализ исходных клинико-морфологических факторов,
влияющих на риск развития рецидива

При анализе исходных клинико-морфологических факторов, статистически значимое влияние на риск рецидива показала только экспрессия РП (таблица 43). Так, при уровне экспрессии РП 7-8 баллов, частота рецидива составила 4%, при уровне 0-4 балла — 33,3% (1/3 больных) ($p=0,05$). Также, при высокой (7-8 баллов) экспрессии обоих рецепторов частота рецидивов составила 4,4%, при экспрессии РЭ 7-8 баллов в сочетании с РП ниже 7-8 баллов — 16,7% ($p=0,05$). Такие показатели, как критерии Т, N, исходный уровень Ki67 не влияли на частоту рецидивов. Отметим, что чаще рецидивы наблюдались при низкой или отсутствии экспрессии рецепторов андрогенов, наличии лимфоваскулярной инвазии (таблица 44).

Таблица 44 — Исходные клинико-морфологические характеристики и частота рецидива у больных в пременопаузе (результаты однофакторного анализа)

Признак	Рецидивы n (%)	p
Возраст <40 лет 40 лет и более	0/14 6/60 (10%)	0,58
Критерий Т Т1 Т2	1/29 (3,4%) 5/45 (11,1%)	0,39
Критерий N N0 N1	4/42 (9,5%) 2/32 (6,3%)	0,6
Гистологический вариант ИРНТ инфильтративный дольковый тубулярный, слизистый	5/54 (9,3%) 1/13 (7,7%) 0/6	0,72

Признак	Рецидивы n (%)	p
Степень злокачественности		
1	0/7	
2	6/63	
3	0/2	1,0
КI67 до		
<10%	0/2	
10-30%	3/44 (6,8%)	
>30%	3/28 (10,7%)	0,67
Экспрессия РЭ, баллы		
7-8	6/63 (9,5%)	
5-6	0/11	0,58
Экспрессия РП, баллы		
7-8	2/50 (4,0%)	
5-6	2/18 (11,1%)	
3-4	1/3	
0	1/3	
0-4	2/6 (33,3%)	0,05 (7-8 против 0-4)
РЭ+/РП+		
РЭ 7-8/РП 7-8	2/45 (4,4%)	
РЭ 7-8/РП менее 7-8	4/18 (17,6%)	0,05
Экспрессия AR, баллы		
7-8	2/20 (10%)	
5-6	1/3	
0	1/1	
Лимфоваскулярная инвазия		
есть	36 (13,8%)	
нет	1/37 (5,4%)	0,1
ИОЛ, %		
< 20	5/39 (12,8%)	
≥20	1/7 (14,2%)	0,8

При анализе динамики морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе курса предоперационной гормонотерапии статистически значимое влияние на риск рецидива оказала динамика экспрессии РП. Так,

частота рецидива была выше при снижении экспрессии РП, потери экспрессии РП при исходно положительном уровне и отсутствии экспрессии этого показателя до и после лечения. Не зафиксированы рецидивы у больных с уровнем Ki67 менее 10 (таблица 45).

Таблица 45 — Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей и частота рецидива у больных в пременопаузе (результаты однофакторного анализа)

Признак	Рецидивы n (%)	p
Ki67 после <10% 10-30% >30%	0/10 4/46 (8,7%) 2/18 (11,1%)	0,78
РЭ до и после, баллы 7-8/7-8 понизились	2/22 (9%) 4/18 (22,2%)	0,38
РП до и после, баллы 7-8/7-8 +/+ +/- 0/0 понизились	2/24 (8,3%) 3/42 (7,1%) 2/2 1/2 2/9 (22,2%)	0,01 (7-8/7-8 против +/- + 0/0)
РЭ после, баллы 7-8 менее 7-8	2/25 (8%) 4/21 (19%)	0,38
РП после, баллы 7-8 менее 7-8	2/29 (6,8%) 4/17 (23,5%)	0,17
ИОЛ до и после ≤10%/≤10% ≤10%/≥20% ≥20%/≥20%	3/21 (14,3%) 1/3 0/2	
ИОЛ после менее 20% 20% и более	3/24 (12,5%) 1/8 (12,5%)	0,8

Анализ выживаемости в зависимости от динамики Ki67

Не было отмечено значимых отличий в выживаемости при исходном уровне Ki67 30% и менее в сравнении с более 30%, 5-летняя БРВ составила 94,4% и 83,3% соответственно (ОР 0,61, 95%ДИ 0,11-3,11, $p=0,54$) (рисунок 34).

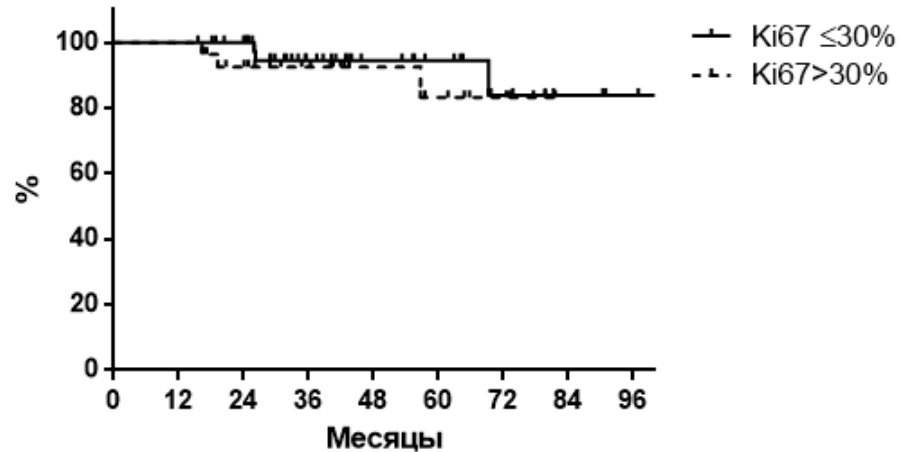


Рисунок 34 — БРВ в зависимости от исходного уровня Ki67 у больных в пременопаузе

Также не было выявлено значимых различий в выживаемости в зависимости от уровня Ki67 после лечения, возможно это связано с коррекцией лечения на основании полученной информации после проведения курса предоперационной гормонотерапии (все больные с Ki67 более 30% после лечения получали адъювантную ХТ, 13 из 18 больных ОС+ИА). Так, 5-летняя выживаемость при Ki67 менее 10% составила 100%, при уровне Ki67 10-30% — 85,8%, при уровне более 30% — 94,4% ($p=0,37$) (рисунок 35). Худшие показатели выживаемости в группе Ki67 10-30% связаны с 2-мя случаями местных рецидивов.

Выживаемость без отдаленных метастазов также не отличалась между 3-мя группами и составила 100% при Ki67 менее 10%, 94,8% при уровне 10-30% и 94,4% при уровне более 30% ($p=0,2$) (рисунок 36).

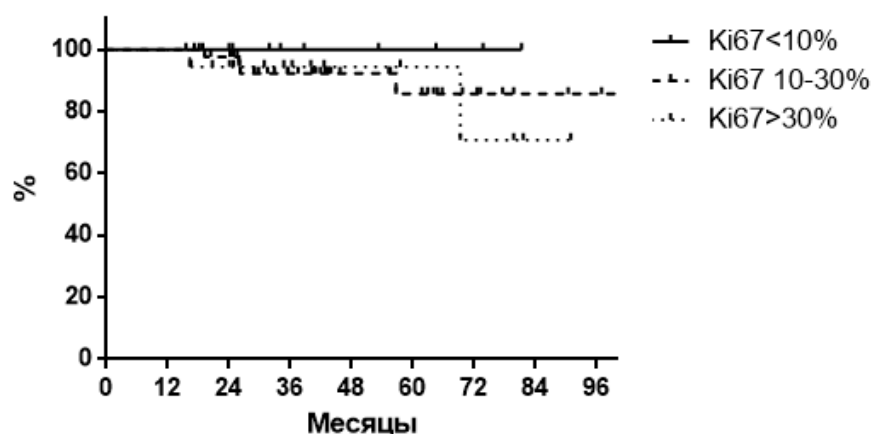


Рисунок 35 — БРВ в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной гормонотерапии у больных в пременопаузе

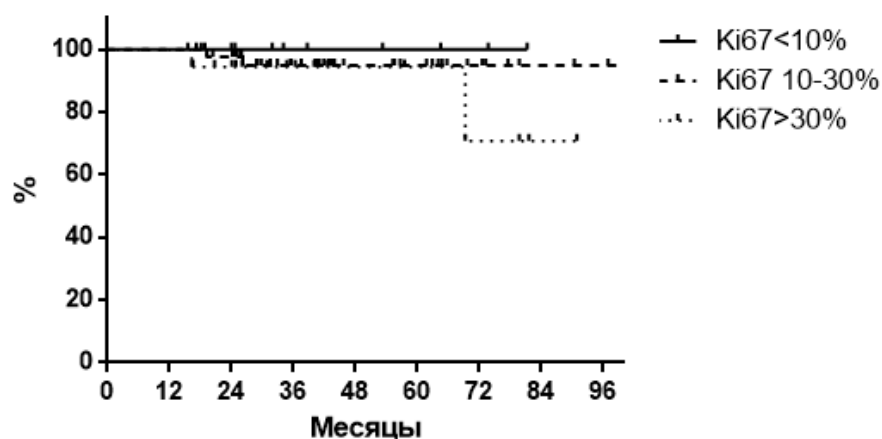


Рисунок 36 — Выживаемость без отдаленных метастазов в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной гормонотерапии у больных в перменопаузе

Динамика Ki67 и адъювантная терапия у больных в пременопаузе

У 9 из 44 больных (20,5%) с исходным уровнем Ki67 от 10 до 30% произошло снижение этого показателя ниже 10%, все больные получали только тамоксифен (без ХТ), несмотря на наличие метастазов в лимфатических узлах (3/9), ни у одной не отмечено прогрессирования.

Из 3-х больных у кого Ki67 был в пределах 10-30% и повысился выше 30 (все получали ХТ, 2 получали ОС), у одной развилось прогрессирование (метастазы в кости). У этой больной рецепторы прогестерона были 0 до и после лечения, она не получала ОС.

Из 28 больных с исходным Ki67 выше 30%, у 15 он остался также выше 30%, все получали ХТ, прогрессирование (метастазы в кости) у 1-й больной (получала ХТ, ОС+ИА) с N2 и ЛВИ.

Таким образом, очевидно, что больные с исходным уровнем или снижением Ki67<10%, не нуждаются в адьювантной ХТ, им необходимо проводить только адьювантную терапию тамоксифеном. Напротив, при отсутствии снижения или повышении Ki67>30%, в большинстве случаев необходимо проведение адьювантной ХТ, а главное, ОС и замена тамоксифена на ингибиторы ароматазы.

Наибольшие сложности вызывает вопрос выбора тактики адьювантной терапии у больных, у которых Ki67 либо понизился, либо остался в пределах 10-30%. Мы проанализировали частоту рецидивов отдельно в этой группе больных в зависимости от проведенного адьювантного лечения (таблица 46).

Таблица 46 — Характеристика больных с уровнем Ki67 10-30% после операции в зависимости от адьювантной терапии

Признак	Тамоксифен n=18	ОС+ГТ n=7	ХТ + Тамоксифен n=12	ХТ+ОС+ГТ n=8
Рецидив, n (%)	1 (5,6%)	0	2 (16,7%)	1 (12,5%)
Возраст, годы медиана	47 (36-55)	48 (37-52)	47 (39-52)	40 (32-54)
T1	10 (55,6%)	0	3 (25,0%)	3 (37,5%)
T2	8 (44,4%)	7 (100%)	9 (75,5%)	5 (62,5%)
N+	2 (11,1%)	3 (42,9%)	6 (50,0%)	7 (87,5%)
N-	16 (88,9%)	4 (57,1%)	6 (50,0%)	1 (12,5%)
РП после лечения, баллы	n=12	n=5	n=6	n=5
7-8	7 (58,3%)	3 (60,0%)	4(66,7%)	3 (60,0%)
5-6	0	2 (40,0%)	2(33,3%)	1 (20,0%)
0-4	5 (41,7%)	0	0	1 (20,0%)
РЭ до/после лечения, баллы	n=12*	n=5	n=6	n=5
7-8/7-8	5 (41,6%)	3 (60,0%)	3 (50,0%)	3(60,0%)
понизились	5 (41,6%)	2 (40,0%)	3 (50,0%)	2(40,0%)

Признак	Тамоксифен n=18	ОС+ГТ n=7	ХТ + Тамоксифен n=12	ХТ+ОС+ГТ n=8
ЛВИ		n=6		
да	6 (33,3%)	2 (33,3%)	7 (58,3%)	7 (87,5%)
нет	12 (66,7%)	4 (66,7%)	5 (41,7%)	1 (12,5%)
Степень злокачественности	n=17	n=7		
1	1 (5,8%)	0	1 (8,3%)	1 (12,5%)
2	16 (94,2%)	7 (100%)	11 (91,7%)	7 (87,5%)
*У 2-х больных экспрессия РЭ была ниже 7-8 баллов и она не изменилась				

В группе тамоксифена из 18 больных рецидив отмечен только в одном случае. В этой группе больше половины больных имели опухоли T1, около 90% больных не имели метастазов в регионарных лимфатических узлах. Рецидив отмечен у больной со снижением РЭ и отсутствием экспрессии РП после лечения. Таким образом, у больных с уровнем Ki67 10-30% после курса ГТ возможно продолжение адъювантной терапии только тамоксифеном при наличии благоприятных характеристик опухоли (T1, N-, 1-2 степень злокачественности, отсутствие ЛВИ, сохранение высокой экспрессии РЭ, высокая экспрессия РП и отсутствие потери РП после лечения).

Не было отмечено прогрессирования у 7 больных, которым проводилась только овариальная супрессия + ГТ (2 получали тамоксифен, 5 — ИА) без ХТ, при этом у 3 из них имелось метастатическое поражение аксиллярных лимфоузлов, все опухоли были T2.

В группе, где больные получали и ХТ и ОС с гормонотерапией (3 больные продолжали прием тамоксифена, 5 были переведены на ИА), отмечен 1 рецидив, несмотря на неблагоприятные характеристики больных в этой группе (87,5% опухолей с N+ и ЛВИ, более молодой возраст). У больной с прогрессированием также имелись неблагоприятные характеристики болезни (N+, снижение

экспрессии РЭ, отсутствие экспрессии РП, ЛВИ) и у нее тамоксифен не был заменен на ИА.

Наибольший процент рецидивов (у 2-х из 12 больных) отмечен в группе ХТ с тамоксифеном. У одной больной был местный рецидив (отмечалась ЛВИ в опухоли, ей выполнена кожесохраняющая мастэктомия, лучевая терапия не проводилась). У второй больной имелось снижение РЭ и низкий уровень РП после лечения.

Таким образом, больным уровнем Ki67 10-30% после курса ГТ и неблагоприятными характеристиками опухолевого процесса (N+, снижение экспрессии РЭ, отсутствие или низкий уровень экспрессии РП, ЛВИ) требуется проведение ХТ и добавление ОС к гормонотерапии.

5.3 Обсуждение

Выбор тактики адъювантной лекарственной терапии у больных ранним люминальным Her2-негативным подтипом РМЖ вызывает наибольшие трудности в повседневной клинической практике. Очевидно, что часть больных не нуждается в назначении адъювантной ХТ, даже при поражении лимфатических узлов, в то время как даже небольшие опухоли без регионарных метастазов могут выигрывать от агрессивного лечения. У больных в пременопаузе дополнительные сложности вызывает вопрос о выборе тактике адъювантной гормонотерапии, кому показан только тамоксифен, кому нужна овариальная супрессия, с чем сочетать овариальную супрессию — с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы? В отсутствие массового доступа к генетическим тестам, вопрос о назначении адъювантной терапии отдается на откуп врачу, причем одной и той же больной в одном лечебном учреждении назначат только тамоксифен, в другом — и ХТ, и овариальную супрессию. Таким образом, остро стоит вопрос о дополнительных инструментах, которые могли бы помочь врачам в выборе тактики лечения. Одним из таких инструментов может быть назначение короткого курса предоперационной гормонотерапии с последующей оценкой динамики индекса Ki67.

В наше исследование были включены 174 больные ранним гормонозависимым Her2-негативным РМЖ, которые получали 2-3 недели предоперационную гормонотерапию. Больные в пременопаузе получали тамоксифен, больные в менопаузе — ингибиторы ароматазы в большинстве случаев (92%) и тамоксифен. На этапе характеристики больных помимо стандартных морфологических и иммуногистохимических параметров у ряда больных были оценены экспрессия рецепторов андрогенов и уровень ИОЛ. Оказалось, что в 94,8% случаев имеется экспрессия AR и в 84,3% случаев уровень экспрессии высокий. Уровень ИОЛ был ниже, чем при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах, всего 10,5% больных имели уровень 20 и более. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от исходного уровня Ki67 — менее 10%, от 10 до 30% и более 30%. Около 60% больных имел промежуточный уровень экспрессии (10-30%), при котором чаще всего и возникают сложности в выборе тактики адъювантной терапии.

На фоне проведения предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе наблюдалось значимое снижение уровня Ki67, что соответствует результатам исследования IMPACT и POETIC. При исходном уровне Ki67 10-30% у 56% больных произошло его снижение ниже 10%, при исходном уровне более 30% — у 20,6% больных ($p=0,001$). Чаще снижение Ki67 наблюдалось у больных с высокой экспрессией РЭ, положительной экспрессией РП и при наличии экспрессии обоих рецепторов. В исследовании IMPACT снижение Ki67 значимо положительно коррелировало с уровнем экспрессии РЭ, также достоверно чаще снижение наблюдалось при положительной экспрессии РП, чем при их отсутствии [126]. Не было отмечено снижения Ki67 ни у одной из 5-ти больных с низкой экспрессией или отсутствием экспрессии ARPA. Также, снижение Ki67 чаще наблюдалось на фоне терапии ингибиторами ароматазы, что соответствует результатам исследования IMPACT. При уровне ИОЛ ниже 20% частота снижения Ki67 составила 50%, при этом только у 1 из 5 больных с ИОЛ 20% и более отмечено снижение Ki67. Интересно, что в нашем исследовании 4 из 5 больных с высоким (20% и более) уровнем ИОЛ находились в группе с высоким

уровнем Ki67. В исследовании Dunbier et al, 2013, антипролиферативный эффект после 2-х недель приема анастрозола также отмечался реже при выраженной лимфоидной инфильтрации опухоли [127]. Напротив, в исследовании LETLOB, в котором больные в постменопаузе получали предоперационную гормонотерапию +/- лапатиниб в течение 6 месяцев, было отмечено, что чаще снижение Ki67 на 50% и более наблюдалось у больных с высоким (10% и более) уровнем ИОЛ по сравнению с низким (55% против 35%, $p=ns$) [128]. Такая разница в результатах может быть связана с различной длительностью гормонотерапии, а также с различным пороговым уровнем ИОЛ (10% и более в LETLOB и 20% и более в нашем исследовании).

При анализе уровня экспрессии РЭ до и после лечения не отмечено достоверного изменения их уровня, в то время как наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии РП. В исследовании ИМПАСТ также не было отмечено изменения медианы уровня РЭ после 2-х недель терапией анастрозолом или тамоксифеном, однако было отмечено снижение уровня экспрессии РП в группе анастрозола. В нашем исследовании снижение Ki67 коррелировало с сохранением экспрессии РП.

Мы отметили статистически значимое повышение уровня ИОЛ после проведения короткого курса гормонотерапии. Снижение уровня Ki67 отмечено только у больных с уровнем ИОЛ 10 и менее до и после лечения в отличие от больных с повышением ИОЛ более 20 или сохранением уровня ИОЛ 20 и более. В исследовании Chan et al., больные получали эксеместан в течение 3-х месяцев до операции. Было показано повышение уровня CD8+ лимфоцитов ($p=0,031$) и Foxp3 Treg лимфоцитов ($p=0,919$) после курса гормонотерапии [129]. У больных, ответивших на лечение (снижение Ki67 на 40% и более) было отмечено достоверное повышение уровня CD8+ лимфоцитов и повышение отношения CD8+/Treg. Авторы делают заключение, что повышение отношения CD8+/Treg может быть суррогатным эндпоинтом эффективности ингибиторов ароматазы у больных в постменопаузе.

При медиане наблюдения 44,5 месяцев 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ в группе больных в постменопаузе составила 95,1%, прогрессирование наступило у 4-х больных. Учитывая небольшое число рецидивов, не было обнаружено влияния исходных клинико-морфологических факторов, а также показателей, меняющихся в процессе терапии, на риск развития рецидива. Чаще рецидивы наблюдались у больных с низкой экспрессией РЭ, снижением экспрессии РЭ, с низкой или отсутствием экспрессии РП, с потерей экспрессии РП, при 3-й степени злокачественности и уровне Ki67 более 30% как до так и после лечения. Частота рецидива в группе больных, у которых Ki67 остался высоким (более 30%) после курса гормонотерапии составила 13,3%. В исследовании ROETIC, частота рецидивов за 5 лет в группе больных уровнем с Ki67>10% до и после лечения частота рецидивов составила 19,6%. Популяция больных была схожа с популяцией в нашем исследовании: 61% больных имели опухоли T2 и 39% N+ в исследовании ROETIC (56% и 37% в нашем исследовании соответственно).

Как и в исследовании IMPACT, не было выявлено корреляции выживаемости с исходным уровнем Ki67. Так, 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне Ki67<10%, 95,7% при уровне 10-30% и 92,6% при уровне более 30%. В то же время были выявлены значимые различия в выживаемости в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной гормонотерапии. 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне Ki67<10%, 94,9% при уровне 10-30% и 76,4% при уровне более 30%.

Таким образом, прогрессирования не было отмечено ни у одной больной с исходно низким уровнем Ki67, а также ни у одной из 40 больных, у которых Ki67 снизился до менее 10% (только 2 из них получали адьювантную ХТ). То есть достаточно уверенно можно говорить о возможности отказа от ХТ у больных со снижением Ki67 ниже 10%, независимо от стадии, наличия метастазов в лимфатических узлах, степени злокачественности, исходного уровня Ki67 и других факторов.

С другой стороны сохранение высокого уровня или повышение у Ki67 вероятнее всего требует проведения адъювантной ХТ, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как низкая экспрессия РЭ, снижение экспрессии РЭ, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, 3-я степень злокачественности. Кроме того, стоит думать о интенсификации и гормонотерапии, так как 2 из 3 больных с прогрессированием получали адъювантную ХТ, при этом продолжали прием ингибиторов ароматазы. Возможно, в будущем, именно эти больные будут являться кандидатами на комбинированную терапию с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6.

Из 38 больных, у которых Ki67 остался в пределах 10-30%, либо снизился до этих значений, ХТ получили только 7 пациенток. В этой группе рецидив отмечен у 2 больных, у обеих был отмечен низкий уровень экспрессии либо отсутствие экспрессии РП, у одной — 3-я степень злокачественности опухоли, они не получали ХТ. Таким образом, в этой группе больных о назначении ХТ следует думать при наличии неблагоприятных характеристик опухолевого процесса.

На фоне проведения предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе также наблюдалось значимое снижение уровня Ki67. Причем снижение Ki67 ниже 10% отмечено только у больных с исходным уровнем Ki67 10-30% (в 20,5%), ни у одной больной с исходным уровнем более 30% этого не произошло. Чаще снижение Ki67 наблюдалось при высокой экспрессии обоих рецепторов и РП. В литературе практически не встречаются публикации, касающиеся проведения короткого курса предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе. В исследовании Iwata (2012), больные в пременопаузе получали в течение 12 недель тамоксифен с гозерелином или анастрозол с гозерелином. Снижение Ki67 чаще наблюдалось в группе анастрозола, в каждой группе снижение Ki67 было более выражено при исходном уровне экспрессии РП 7-8 баллов, чем при уровне менее 7 баллов [130].

В отличие от больных в менопаузе в группе постменопаузы на фоне приема тамоксифена произошло значимое снижение уровня экспрессии РЭ, в то время

как значимого снижения экспрессии РП не наблюдалось. В исследовании IMPACT у больных в менопаузе, получавших тамоксифен, не было отмечено снижения РЭ через 2 недели лечения, в то время как через 12 недель наблюдалось достоверное снижение их экспрессии. Также авторы отмечают достоверное повышение уровня экспрессии РП через 2 недели лечения. В исследовании Iwata (2012), в группе тамоксифена не произошло изменения уровня экспрессии РП, о динамике экспрессии РЭ не сообщается. В нашем исследовании снижение Ki67 коррелировало с сохранением экспрессии РЭ и РП. Также, как и в группе менопаузы, отмечена корреляция уровня ИОЛ с уровнем Ki67. Так, 5 из 7 больных с высоким уровнем ИОЛ находились в группе высокого уровня Ki67. Таким образом, можно говорить о корреляции высокого уровня ИОЛ с высокой пролиферативной активностью опухоли. Снижения Ki67 ниже 10% не произошло ни у одной из 7 больных с высоким уровнем ИОЛ.

При изучении динамики уровня ИОЛ, отмечено его повышение в процессе курса гормонотерапии тамоксифеном (тенденция к статистической значимости). Также как и у больных в менопаузе, снижение Ki67 отмечено только у больных с низким уровнем ИОЛ до и после лечения.

При медиане наблюдения 46 месяца, 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов у больных в пременопаузе составила 95,4%, ОВ — 98,3%. Статистически значимое негативное влияние на риск рецидива оказала низкая экспрессия (3-4 балла) или отсутствие экспрессии РП. Риск рецидива был наименьшим при высокой экспрессии обоих рецепторов. Такие общепринятые параметры, как Т, N, исходный уровень Ki67, которые используются для выбора тактики адъювантной терапии, не влияли на риск рецидива. Обращает на себя внимание высокая частота лимфоваскулярной инвазии у больных с пременопаузе в отличие от группы менопаузы (50% против 28% соответственно). И если у больных в менопаузе прогрессирование наблюдалось только у больных без ЛВИ, то у 5 из 6 больных с прогрессированием в группе пременопаузы имелась ЛВИ.

Также, частота рецидива была выше при снижении экспрессии РП в процессе терапии, ее потери при исходно положительном уровне и отсутствии

экспрессии этого показателя до и после лечения. Не было отмечено различий в частоте рецидива в зависимости от динамики и послеоперационного уровня ИОЛ.

У 2 больных развился местный рецидив, который был радикально пролечен, сейчас больные живы без признаков прогрессирования. У обеих больных имелась ЛВИ в опухоли, обеим была выполнена радикальная мастэктомия с сохранением кожи, обе получали адьювантную ХТ, но не получали адьювантную лучевую терапию. Эти случаи заставляют задуматься о том, что, согласно современным рекомендациям, выраженная ЛВИ является показанием к назначению адьювантной лучевой терапии после мастэктомии в том числе у больных без поражения регионарных лимфатических узлов, даже несмотря на то, что это может ухудшать эстетические результаты реконструктивных операций.

Пятилетняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 100% в группе Ki67 менее 10% после лечения, 94,8% в группе Ki67 10-30% и 94,4% в группе более 30%. В исследовании SOFT при медиане наблюдения 67 месяцев, частота рецидивов составила 14,7% (8,1% в нашем исследовании), 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 90,7% в группе тамоксифена, 91,3% в группе тамоксифена с овариальной супрессией и 93% в группе эксеместана с ОС [131]. В исследовании было несколько меньше больных с опухолями T2 — 31,9% (60,8% в нашем исследовании), частота N+ была схожа — 34,9% против 43,2%. То есть можно говорить о схожих результатах выживаемости в исследовании SOFT и нашем исследовании при назначении адьювантной терапии согласно результатам, полученным при проведении короткого курса предоперационной гормонотерапии.

Также не было выявлено различий и в зависимости от уровня Ki67 после лечения, что объясняется коррекцией лечения на основании полученной информации после проведения курса предоперационной гормонотерапии (все больные с Ki67 более 30% после лечения получали адьювантную ХТ, 13 из 18 больных ОС+ИА).

У 20,5% больных в нашем исследовании с исходным уровнем Ki67 от 10 до 30% произошло снижение этого показателя ниже 10, ни у одной не отмечено

прогрессирования, несмотря на отсутствие ХТ, наличие метастазов в лимфатических узлах (3/9), все больные получали только тамоксифен.

У 45 больных уровень Ki67 либо снизился либо остался в пределах 10-30%. 25 из них не получали ХТ (18 больных получали только тамоксифена, 7 — ОС с ГТ), в этой группе большинство больных не имели поражения регионарных лимфатических узлов и ЛВИ. Рецидив отмечен у больной со снижением РЭ и отсутствием экспрессии РП после лечения. В группе, где больные получали и ХТ и ОС с гормонотерапией, отмечен только 1 рецидив, несмотря на неблагоприятные характеристики больных в этой группе (87,5% опухолей с N+ и ЛВИ, более молодой возраст). Наибольший процент рецидивов (у 2 из 12 больных) отмечен в группе ХТ с тамоксифеном без ОС.

Таким образом, больным уровнем Ki67 10-30% после курса ГТ и неблагоприятными характеристиками опухолевого процесса (N+, снижение экспрессии РЭ, отсутствие или низкий уровень экспрессии РП, ЛВИ) требуется проведение ХТ и добавление ОС к гормонотерапии.

Очевидно, что все больные с сохранением высокого уровня или повышение Ki67 выше 30% должны быть кандидатами на проведение адъювантной ХТ, а самое главное — это отбор больных на проведение терапии ингибиторами ароматазы (в сочетании с ОС). В клинической практике вопросы необходимости назначения ОС, выбора между ОС с тамоксифеном или ИА вызывает наибольшие затруднения. Формально, вопрос в пользу назначения ОС, ИА должен рассматриваться при большем риске рецидива, то есть если имеется большая распространенность процесса, высокая степень злокачественности, высокий исходно Ki67. Но, как мы видим, эти параметры не являются строгими предикторами рецидива. Таким образом, короткий курс предоперационной гормонотерапии тамоксифеном может помочь в отборе больных на проведение или не проведение адъювантной ХТ, а также на выбор тактики адъювантной гормонотерапии.

Конечно, в нашем исследовании не очень длительный период наблюдения, а, как известно, риск рецидива при гормонозависимом раке наблюдается на

протяжении всей жизни больной, в отличие от тройного негативного, например. Но можно говорить о том, что проведение или непроведение ХТ скорее влияет на частоту ранних рецидивов, которые и прослежены в нашем исследовании. В то время как поздние рецидивы возникают вследствие активизации так называемых спящих (dormant) клеток, на которые вряд ли воздействует ХТ. Скорее здесь важна роль продленной гормонотерапии, в пользу выбора которой также может помочь проведение предоперационной гормонотерапии.

5.4 Резюме по главе

Проведение короткого курса предоперационной гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных в менопаузе приводит к значимому снижению уровня Ki67.

Снижение Ki67 ниже 10% наблюдается у более чем 50% больных с исходным уровнем Ki67 10-30% и у 20% больных при исходном уровне более 30%.

В процессе курса гормонотерапии у больных в менопаузе происходит достоверное снижение уровня экспрессии РП, но не РЭ, и повышение уровня ИОЛ. Снижение уровня Ki67 наблюдалось только у больных с уровнем ИОЛ 10 и менее до и после лечения в отличие от больных с повышением ИОЛ более 10 или сохранением уровня ИОЛ 20 и более.

Уровень Ki67 после курса гормонотерапии у больных в менопаузе коррелирует с выживаемостью, в отличие от исходного уровня.

При сохранении или снижении уровня Ki67 ниже 10% у больных в менопаузе можно безопасно отказаться от проведения адъювантной ХТ. При сохранении или снижении Ki67 до уровня 10-30% также можно думать об отказе от проведения ХТ при сохранении высокой экспрессии РЭ и РП.

При сохранении высокого уровня или повышении у Ki67 требуется проведение адъювантной ХТ, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как низкая экспрессия РЭ, снижение экспрессии РЭ, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, 3-я степень злокачественности.

Также необходим поиск возможностей интенсификации адъювантной гормонотерапии.

Проведение короткого курса предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе приводит к значимому снижению уровня Ki67.

Снижение Ki67 ниже 10% наблюдается у более чем 20% больных с исходным уровнем Ki67 10-30% в пременопаузе и не происходит при исходном уровне более 30%.

В процессе курса гормонотерапии у больных в пременопаузе происходит достоверное снижение уровня экспрессии РЭ, но не РП, и повышение уровня ИОЛ (тенденция). Снижение уровня Ki67 наблюдалось только у больных с уровнем ИОЛ 10 и менее до и после лечения в отличие от больных с повышением ИОЛ более 10 или сохранением уровня ИОЛ 20 и более.

Риск рецидива у больных в пременопаузе повышен при снижении экспрессии РП в процессе терапии, ее потере при исходно положительном уровне и отсутствии экспрессии этого показателя до и после лечения.

При сохранении или снижении уровня Ki67 ниже 10% у больных в пременопаузе можно отказаться от проведения адъювантной ХТ.

У больных, у которых Ki67 остался в пределах или снизился до 10-30% можно думать об отказе от ХТ при благоприятных характеристиках опухолевого процесса (N-, отсутствие ЛВИ, сохранение высокой экспрессии РЭ и РП), но необходимо назначать ОС.

Сохранение высокого уровня или повышение Ki67 выше 30% в большинстве случаев требует проведения адъювантной ХТ, а также смены тамоксифена на ингибиторами ароматазы (в сочетании с ОС).

Требуется дальнейшее накопление знаний для определения роли рецепторов андрогенов и уровня ИОЛ и их субпопуляций как возможных факторов предсказывающих эффективность предоперационной гормонотерапии и прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на серьезные успехи в лечении рака молочной железы, значительная часть больных, в том числе ранних стадий, имеет прогрессирование болезни. Одним из возможных путей улучшения результатов лечения является использование неoadъювантной терапии. Данное исследование было предпринято с целью определения истинной роли НА подхода при первично операбельном раке различных подтипов.

В исследование включены данные 365 больных ранним РМЖ различных подтипов, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2017 год. В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на 3 основные группы: группа тройного негативного рака (n=120), группа Her2-позитивного рака (n=71) и группа люминального Her2-негативного рака (n=174).

При тройном негативном подтипе РМЖ мы оценивали эффективность 8-недельного курса неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ у больных ранними стадиями ТН РМЖ. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по системе RCB. Частота достижения пПР (RCB0 по системе RCB) во всей группе больных составила 57%, что соответствует стандартным антрациклин/таксан содержащим режимам с добавлением платины. Учитывая меньшую длительность нашего режима и более низкие дозы химиопрепаратов, можно говорить, что нам удалось показать возможность деэскалации системной терапии при раннем ТН подтипе РМЖ.

Мы провели анализ факторов, влияющих на частоту достижения RCB0. Помимо стандартного набора клинико-морфологических характеристик, мы ввели в анализ такие показатели как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ в опухоли. При анализе факторов, ассоциированных с характеристиками больного и опухоли независимое положительное предиктивное значение в отношении RCB0 показали возраст < 40 лет (p=0,024), индекс пролиферации Ki67 \geq 80% (p=0,007) и уровень ИОЛ \geq 40% (p=0,054).

Большой интерес представляет изучение различных вариантов лечения для больных с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. В наше исследование были включены 42 больные с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*. Частота пПР (RCB0) у них составила 59,5%, что полностью согласуется с данными литературы. Интересно, что частота достижения RCB0 у больных без мутаций не отличалась от таковой у больных с мутациями и составила 56,8%. То есть, можно говорить о том, что проведение данного режима ХТ позволяет приблизить частоту достижения RCB0 у больных без мутаций к высокочувствительным к ХТ BRCA-ассоциированным опухолям. Далее мы провели анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 отдельно для больных с мутациями и без. При анализе клинико-морфологических характеристик у больных BRCA-ассоциированным раком было показано независимое положительное предиктивное значение в отношении RCB0 критерия T1 ($p=0,025$) и уровня ИОЛ $\geq 40\%$ ($p=0,05$). Так, частота RCB0 составила 85,7% при ИОЛ $>40\%$ против 46,4% при $<40\%$. Интересно, что такие стандартные характеристики опухоли, как степень злокачественности и уровень Ki67 не влияли на частоту достижения RCB0. Для больных без герминальных мутаций положительное предиктивное значение в отношении RCB0 имели возраст <40 лет ($p=0,014$) и индекс пролиферации Ki67 $\geq 80\%$ ($p=0,019$). То есть, как и предполагалось, разные факторы влияют на достижение RCB0 у больных BRCA-ассоциированными и спорадическими раками.

При медиане времени наблюдения 43,7 месяцев 3-летняя БРВ во всей группе больных составила 91,1%, ОВ — 97,8%. Не было выявлено различий в БРВ и ОВ среди больных с мутациями и без. Так, 3-летняя БРВ составила 92,4 и 89,9% соответственно (ОР 1,7, 95% ДИ 0,41-6,5, $p=0,5$). Трехлетняя ОВ составила 100% в группе больных с мутациями и 96,5% в группе без мутаций (ОР 0,207, 95% ДИ 0,02-1,5; $p=0,14$).

При изучении исходных клинико-морфологических характеристик опухоли, а также факторов, связанных с лечением, оказалось, что только ИДР паклитаксела влияет на частоту рецидивов. В то же время объем и характеристики

резидуальной опухоли оказывали значимое влияние на частоту рецидивов и выживаемость. Поскольку мы оценивали резидуальную опухоль согласно современной классификации RCB, мы проанализировали выживаемость больных с RCB0 (то есть пПР), RCB1 (близкие к пПР) и с RCBII+III. Показатели 3-летней БРВ для RCB0 и при RCB1 были очень близки и составили 96,5 и 93,3% соответственно в отличие от 71,5% при RCBII+III ($p=0,087$). Поскольку не все больные даже с выраженной резидуальной опухолью имеют прогрессирование болезни, большой интерес представляет изучение характеристик резидуальной опухоли, которые могут давать дополнительную прогностическую информацию помимо класса RCB. Мы изучали роль индекса пролиферации Ki67 и уровень ИОЛ в резидуальной опухоли. Оказалось, что низкий уровень Ki67 (менее 20%), а также повышение ИОЛ на фоне проведения НА ХТ (с менее 40% в первичной опухоли до 50% и более в резидуальной) достоверно коррелируют с лучшей БРВ. Далее мы объединили данные по уровню Ki67, динамике ИОЛ и классам RCB. Это позволило еще более четко разделить резидуальные опухоли хорошего и плохого прогноза. Так, 2-летняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III и Ki67<20% составила 95,8%, 88,9% против 64,2% у больных с RCBII+III и Ki67≥20% ($p=0,0001$). При объединении данных по уровню и динамике ИОЛ с классами RCB были получены следующие результаты: высокий уровень ИОЛ, а особенно повышение уровня ИОЛ в резидуальной опухоли имели значимое положительное влияние на выживаемость. Трехлетняя БРВ больных с RCB0+I, RCBII+III с повышением ИОЛ составила 95,8%, 100% против 66,5% у больных с RCBII+III, у которых уровень ИОЛ не изменился ($p=0,0013$). То есть такой простой показатель, который не требует никаких дополнительных затрат, кроме нескольких лишних минут при просмотре гистологических препаратов патоморфологом, позволяет перевести часть больных с выраженной резидуальной опухолью в группу хорошего прогноза. Больные с высоким уровнем Ki67 в резидуальной опухоли и/или отсутствием динамики ИОЛ имеют наихудший прогноз и нуждаются в проведении постнеoadьювантной терапии.

В группе Her2-позитивного РМЖ оценивалась эффективность последовательных антрациклин/таксан содержащих режимов отдельно для люминального и нелюминального подтипов. При нелюминальном подтипе изучена роль добавления к стандартной терапии карбоплатина. Как и предполагалось, частота пПР (RCB0) достоверно различалась при нелюминальном и люминальном подтипах и составила 66,7% и 43,9% соответственно, что полностью совпадает с литературными данными.

При нелюминальном подтипе не было обнаружено факторов, достоверно влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I, что, по-видимому, связано с высокой частотой их достижения. Надо отметить, что при экспрессии андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и высоком уровне ИОЛ частота RCB0+I достигла 100%. В целом, не было получено увеличения частоты RCB0 при добавлении карбоплатина к стандартным режимам. Однако, частота RCB0 была наибольшей (83,3%) при проведении карбоплатин содержащей ХТ и высоком уровне ИОЛ, в то время как в группе без карбоплатина частота RCB0 составила 50%, различия не достигли статистической значимости в силу небольшого количества случаев. При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не различалась в группах с карбоплатином и без него, 60% и 71,4% соответственно. Наши данные согласуются с результатами исследования GeparSixto, где было показано, что у больных с лимфоцит-предоминантными формами опухоли добавление карбоплатина существенно повышало эффективность лечения при Her2-позитивном подтипе, частота пПР составила 78%, а в группе без карбоплатина — 50%.

Интересно, что при люминальном подтипе в нашем исследовании частота RCB0 была очень высокой и составила 83,3% при высоком уровне ИОЛ при проведении стандартной антрациклин/таксан содержащей ХТ против всего 37,9% при низком уровне. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень ИОЛ играет различную роль при нелюминальном и люминальном Her2-позитивных подтипах. Так при нелюминальном подтипе высокий уровень ИОЛ может говорить о высокой чувствительности к платиносодержащей ХТ и

предпочтении назначения режима ТСН, в то время как при люминальном подтипе — о чувствительности к ХТ в принципе.

Далее мы отметили, что при люминальном подтипе частота RCB0 существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона — 75%, против 33% при их высокой (7-8 баллов по Allred) экспрессии. По-видимому, что высокая экспрессия рецепторов прогестерона говорит о принадлежности опухоли к люминальному, а не Her2 обогащенному молекулярному подтипу и, соответственно, низкой чувствительности к ХТ.

Показатели выживаемости в группе Her2-позитивного РМЖ были очень высоки, так 3-летняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%.

Наибольший интерес представляет оценка выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли и ее характеристик, как и при ТН РМЖ. В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения и недостижения RCB0. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 97,4% при отсутствии RCB0 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035-1,86, $p=0,18$). В то время как показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09-0,79, $p=0,03$). Далее, так же как и при ТН подтипе, мы изучали роль индекса Ki67 в резидуальной опухоли. Оказалось, что выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как выживаемость при RCBII+III и Ki67≥20% была достоверно хуже (98,1%, 100% и 71,4% соответственно, $p=0,02$), именно эти больные являются кандидатами для проведения адьювантной терапии трастузумаб эмтанзином.

Выбор тактики лекарственной терапии у больных ранним люминальным Her2-негативным подтипом РМЖ вызывает наибольшие трудности в повседневной клинической практике в связи с выраженной гетерогенностью данных опухолей. Мы изучили роль короткого «тестового» курса предоперационной гормонотерапии для индивидуализации тактики адьювантной терапии. Причем впервые такой анализ проведен у больных в пременопаузе.

На фоне проведения предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе наблюдалось значимое снижение уровня Ki67. При исходном уровне Ki67 10-30% у 56% больных произошло его снижение ниже 10%, при исходном уровне более 30% — у 20,6% больных ($p=0,001$). Чаще снижение Ki67 наблюдалось у больных с высокой экспрессией РЭ, положительной экспрессией РП и при наличии экспрессии обоих рецепторов. (нашем исследовании). При анализе уровня экспрессии РЭ до и после лечения не отмечено достоверного изменения их уровня, в то время как наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии РП. В нашем исследовании снижение Ki67 коррелировало с сохранением экспрессии РП. При медиане наблюдения 44,5 месяцев 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ в группе больных в постменопаузе составила 95,1%. Чаще рецидивы наблюдались у больных с низкой экспрессией РЭ, снижением экспрессии РЭ, с низкой или отсутствием экспрессии РП, с потерей экспрессии РП, при 3-й степени злокачественности и уровне Ki67 более 30% как до так и после лечения. Частота рецидива в группе больных, у которых Ki67 остался высоким (более 30%) после курса гормонотерапии составила 13,3%. Не было выявлено корреляции выживаемости с исходным уровнем Ki67. Так, 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне $Ki67 < 10\%$, 95,7% при уровне 10-30% и 92,6% при уровне более 30%. В то же время были выявлены значимые различия в выживаемости в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной гормонотерапии. 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне $Ki67 < 10\%$, 94,9% при уровне 10-30% и 76,4% при уровне более 30%. Из 40 больных, у которых уровень Ki67 был выше до лечения но снизился ниже 10%, ни у одной не отмечено прогрессирования болезни независимо от размера опухоли, вовлечения лимфатических узлов (N^+ у 11 больных), степени злокачественности (3-я степень злокачественности у 4-х больных), исходного уровня и динамики экспрессии РЭ и РП. Только 2 из этих больных получали адъювантную ХТ. То есть достаточно уверенно можно говорить о возможности отказа от ХТ у больных со снижением Ki67 ниже 10%, независимо от стадии, наличия метастазов в лимфатических

узлах, степени злокачественности, исходного уровня Ki67 и других факторов. С другой стороны сохранение высокого уровня или повышение у Ki67 >30% требует проведения адъювантной ХТ, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как низкая экспрессия РЭ, снижение экспрессии РЭ, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, 3-я степень злокачественности. Кроме того, стоит думать об интенсификации и гормонотерапии. У больных, у которых Ki67 остался в пределах 10-30%, либо снизился до этих значений, частота рецидива составила 5,2%. В этой группе также можно думать об отказе от ХТ, но при условии сохранения высокой экспрессии РЭ и РП.

На фоне проведения предоперационной гормонотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе также наблюдалось значимое снижение уровня Ki67. Причем снижение Ki67 ниже 10% отмечено только у больных с исходным уровнем Ki67 10-30% (в 20,5%), ни у одной больной с исходным уровнем более 30% этого не произошло. Чаше снижение Ki67 наблюдалось при высокой экспрессии обоих рецепторов и РП. В отличие от больных в менопаузе в группе постменопаузы на фоне приема тамоксифена произошло значимое снижение уровня экспрессии РЭ, в то время как значимого снижения экспрессии РП не наблюдалось. Снижение уровня Ki67 коррелировало с сохранением экспрессии РЭ и РП. При медиане наблюдения 42 месяца, 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов у больных в пременопаузе составила 95,4%, ОВ — 98,3%. Статистически значимое негативное влияние на риск рецидива оказала низкая экспрессия (3-4 балла) или отсутствие экспрессии РП. Риск рецидива был наименьшим при высокой экспрессии обоих рецепторов. Такие общепринятые параметры, как Т, N, исходный уровень Ki67, которые используются для выбора тактики адъювантной терапии, не влияли на риск рецидива. Также, частота рецидива была выше при снижении экспрессии РП в процессе терапии, ее потери при исходно положительном уровне и отсутствии экспрессии этого показателя до и после лечения. Как и в группе менопаузы не было отмечено значимых отличий в выживаемости в зависимости от исходного уровня Ki67. Также не было выявлено различий и в зависимости от уровня Ki67 после лечения, что

объясняется коррекцией лечения на основании полученной информации после проведения курса предоперационной гормонотерапии (все больные с Ki67 более 30% после лечения получали адъювантную ХТ, 13 из 18 больных ОС+ИА).

Очевидно, что все больные с сохранением высокого уровня или повышение Ki67 выше 30% должны быть кандидатами на проведение адъювантной ХТ, а самое главное — это отбор больных на проведение терапии ингибиторами ароматазы (в сочетании с ОС). Таким образом, короткий курс предоперационной гормонотерапии тамоксифеном может помочь в отборе больных на проведение или не проведение адъювантной ХТ, а также на выбор тактики адъювантной гормонотерапии.

Таким образом, наше исследование убедительно продемонстрировало роль НА подхода при первично операбельном РМЖ различных подтипов для определения прогностической группы и индивидуализации тактики постнеoadъювантной терапии. В работе определены показания к эскалации и деэскалации системной лекарственной терапии, что позволит избежать перелечивания больных с благоприятными характеристиками резидуальной опухоли с одной стороны, и назначить дополнительную терапию в случае высокого риска рецидива.

ВЫВОДЫ

1. У больных ранним ТН РМЖ проведение 8-недельного дозоинтенсивного курса ХТ с включением доксорубина, паклитаксела и цисплатина позволяет достичь высокой частоты пПР (RCB0), RCB0+I и высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости независимо от наличия или отсутствия герминальных мутаций в генах BRCA1/2. Во всей группе больных частота пПР (RCB0) — 57%, RCB0+I — 73%, 3-летняя БРВ — 91,1%, 3-летняя ОВ составила 97,8%; у больных без герминальных мутаций BRCA1/2 частота пПР (RCB0) составила 56,8%, RCB0+I — 69%, 3-летняя БРВ — 89,9%, 3-летняя ОВ — 96,5%; у больных с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2 частота пПР (RCB0) составила 59,5%, RCB0+I — 75,6%, 3-летняя БРВ — 92,4%, 3-летняя ОВ — 100%.

2. Показано влияние различных факторов на достижение пПР (RCB0) при наследственном и спорадическом ТН РМЖ. При многофакторном анализе положительное прогностическое значение в отношении пПР (RCB0) при BRCA-ассоциированном раке имели критерий T1 (ОШ 6,723, 95%ДИ 1,277-35,412; $p=0,025$) и уровень ИОЛ $>40\%$ (ОШ 10,6, 95%ДИ 1,001-100,9; $p=0,05$), при отсутствии мутаций — возраст < 40 лет (ОШ 4,784, 95%ДИ 1,371-16,696; $p=0,014$) и индекс пролиферации Ki67 $>80\%$ (ОШ 3,322, 95%ДИ 1,110-8,824; $p=0,019$).

3. При раннем ТН РМЖ исходные клинико-морфологические характеристики не влияют на частоту рецидивов в отличие от наличия и характеристик резидуальной опухоли (стадирование по системе RCB в сочетании с уровнем Ki67 и динамикой ИОЛ). При достижении пПР (RCB0) 3-летняя БРВ составила 96,5%, при RCB I — 93,3%, при RCB II-III — 71,5% ($p=0,03$). Выживаемость больных с RCB II+III и уровнем Ki67 $<20\%$ близка к выживаемости больных с RCB0+I (3-летняя БРВ 90,9% и 95,8% соответственно). Больные с RCB II+III и уровнем Ki67 $\geq 20\%$ имели значимо худшие показатели выживаемости (3-летняя БРВ 60,9%) ($p=0,04$). Показатели выживаемости больных с RCB II+III и

повышением уровня ИОЛ также близки к выживаемости больных с RCB0+I (3-летняя БРВ — 100% и 95,8% соответственно). Выживаемость больных с RCBII+III и отсутствии динамики ИОЛ была наихудшей (3-летняя БРВ — 66,5%) ($p=0,0013$).

4. При проведении неoadъювантной антрациклин/таксан содержащей терапии в комбинации с трастузумабом при раннем Her2-позитивном РМЖ частота пПР (RCB0) была выше у больных с нелюминальными опухолями по сравнению с люминальными — 66,7% и 43,9% соответственно ($p=0,09$). Показано влияние различных факторов на достижение пПР (RCB0) при нелюминальном и люминальном подтипах. При нелюминальном подтипе с экспрессией андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и уровнем ИОЛ \geq 30% частота RCB0+I достигла 100%. При люминальном подтипе частота пПР (RCB0) была существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона по сравнению с их высокой (7-8 баллов) экспрессией (75% против 33,3%, $p=0,08$) и при уровне ИОЛ \geq 30% (83,3%).

5. Добавление карбоплатина к антрациклин/таксан содержащей ХТ не приводит к повышению частоты пПР (RCB0) во всей подгруппе нелюминального Her2-позитивного рака, за исключением вариантов с высоким уровнем ИОЛ. При уровне ИОЛ \geq 30% частота пПР была наибольшей (83,3%) при проведении ХТ с включением карбоплатина, в то время как в группе без карбоплатина частота пПР составила 50% ($p=0,55$). При низком уровне ИОЛ частота пПР не различалась в группах с карбоплатином и без него (60% и 71,4% соответственно).

6. Отмечено повышение уровня ИОЛ в опухоли после 3-х недель лечения у больных Her2-позитивным РМЖ как при нелюминальном, так и при люминальном подтипе. Не отмечено значимого изменения уровня Ki67. Во всей группе частота пПР (RCB0) при повышении уровня ИОЛ после 3-х недель лечения была в 2 раза выше (75%), чем у больных, у которых не отмечено повышение ИОЛ (36,8%) ($p=0,1$). При люминальном подтипе у больных со снижением 3-недельного уровня Ki67 на 30% и более частота пПР (RCB0) была

более чем в 3 раза выше (50%) по сравнению с больными без снижения Ki67 (14,2%) ($p=0,3$).

7. Больные с RCB0+I имеют достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению с RCBII+III при Her2-позитивном РМЖ (3-летняя БРВ составила 98,1% и 86,7% соответственно, $p=0,03$). Уровень Ki67 в резидуальной опухоли позволяет получить дополнительную прогностическую информацию: выживаемость больных с RCBII+III и уровнем Ki67<20% близка к выживаемости больных с RCB0+I (3-летняя БРВ 100% и 98,1% соответственно). Больные с RCBII+III и уровнем Ki67 \geq 20% имели значимо худшие показатели выживаемости (3-летняя БРВ 71,4%) ($p=0,02$).

8. У больных люминальным Her2-негативным РМЖ в менопаузе проведение 2-х недельного курса предоперационной гормонотерапии ингибиторами ароматазы приводит к значимому снижению уровня Ki67 и уровня экспрессии РЭ. У больных в пременопаузе проведение 2-х недельного курса предоперационной гормонотерапии тамоксифеном приводит к значимому снижению уровня Ki67 и уровня экспрессии РП.

9. У больных в менопаузе значимое влияние на снижение Ki67 имели исходный уровень Ki67 и наличие экспрессии РП. Так при исходном уровне Ki67 10-30% частота снижения Ki67 ниже 10% составила 55,9%, при исходном уровне $>30\%$ — 20,6% ($p=0,001$). При наличии экспрессии РП частота снижения Ki67 ниже 10% составила 45,8%, при отсутствии экспрессии РП — 16,7% ($p=0,06$). У больных в пременопаузе значимое влияние на снижение Ki67 имели исходный уровень Ki67 и степень злокачественности. Так при исходном уровне Ki67 10-30% частота снижения Ki67 ниже 10% составила 20,5%, при исходном уровне $>30\%$ — 0/28 ($p=0,01$). При 1 степени злокачественности снижение Ki67 отмечено 42,9% случаев против 11,5% при 3 степени ($p=0,04$).

10. У больных в менопаузе уровень Ki67 после курса гормонотерапии коррелирует с выживаемостью, в отличие от исходного уровня этого показателя.

5-летняя БРВ в зависимости от послеоперационного уровня Ki67 составила 100% при уровне Ki67<10%, 94,9% при уровне 10-30% и 76,4% при уровне >30% (p=0,02). Не было выявлено факторов, оказывающих значимое влияние на частоту рецидива. У больных в пременопаузе также не отмечено корреляции исходного уровня Ki67 с выживаемостью. Не было выявлено различий и в зависимости от уровня Ki67 после лечения, что объясняется коррекцией адъювантной терапии на основании полученной информации после проведения курса предоперационной гормонотерапии. Значимое влияние на частоту рецидива у больных в пременопаузе оказали исходный уровень РП и динамика экспрессии РП. Так, при исходном уровне РП 7-8 баллов, частота рецидива составила 4%, при уровне экспрессии 0-4 балла — 33,3% (p=0,05). При сохранении высокой (7-8 баллов) экспрессии РП после курса гормонотерапии частота рецидива составила 8,3% против 75% при отсутствии экспрессии РП до и после ГТ и потере экспрессии РП в процессе ГТ (p=0,01).

11. Высокие показатели выживаемости больных в менопаузе при сохранении или снижении уровня Ki67 менее 10% (5-летняя БРВ РМЖ — 100%) говорят о возможности деэскалации адъювантной терапии за счет отказа от ХТ. При сохранении или снижении Ki67 до уровня 10-30% также можно думать об отказе от проведения ХТ при сохранении высокой экспрессии РЭ и РП. При сохранении высокого уровня или повышении у Ki67 у больных в менопаузе в большинстве случаев требуется проведение адъювантной ХТ, особенно при наличии таких неблагоприятных факторов как низкая экспрессия РЭ, снижение экспрессии РЭ, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, 3-я степень злокачественности. Необходим поиск возможностей интенсификации адъювантной гормонотерапии.

12. Высокие показатели выживаемости больных в пременопаузе при сохранении или снижении уровня Ki67 менее 10% (5-летняя БРВ 100%) говорят о возможности деэскалации адъювантной терапии за счет отказа от ХТ. Если уровень Ki67 остался в пределах 10-30% или снизился до этого уровня также

можно думать об отказе от ХТ при благоприятных характеристиках опухолевого процесса (отсутствии поражения регионарных лимфоузлов и ЛВИ, сохранении высокой экспрессии РЭ и РП), особенно при назначении овариальной супрессии. Сохранение высокого уровня или повышение Ki67 выше 30% в большинстве случаев требует проведения адъювантной ХТ, а также смены тамоксифена на ингибиторами ароматазы (в сочетании с овариальной супрессией).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным первично операбельным тройным негативным и Her2-позитивным РМЖ следует начинать лечение с НАХТ, так как это позволяет получить прогностическую информацию и выявить больных для назначения постнеoadьювантной терапии. При проведении первичного морфологического исследования следует дополнительно к стандартным показателям (степень злокачественности, РЭ, РП, Her2, Ki67), также определять уровень ИОЛ, так как это позволяет получить дополнительную предиктивную и прогностическую информацию. При проведении дозоинтенсивной платиносодержащей ХТ у больных ТН РМЖ при возникновении подобных явлений следует чаще использовать редукцию дозы химиопрепаратов, а не отмену ХТ с целью поддержания ИДР.

Оценку ответа опухоли на лечение после НАХТ необходимо проводить по системе RCB для разделения больных на прогностические группы. Дополнительно в резидуальной опухоли следует определять такие показатели, как Ki67 и ИОЛ. Это позволяет получить дополнительную прогностическую информацию. Отметим, что ни оценка по системе RCB ни определение уровня ИОЛ не требуют дополнительных материальных и временных затрат.

При ТН РМЖ при отсутствии повышения уровня ИОЛ и/или уровне Ki67 в резидуальной опухоли $\geq 20\%$ следует думать о проведении адьювантной терапии капецитабином. При Her2-позитивном РМЖ при уровне Ki67 в резидуальной опухоли $\geq 20\%$ следует думать о проведении адьювантной терапии T-DM1.

Лечение больных люминальным Her2-негативным РМЖ ранних стадий как в менопаузе так и пременопаузе следует начинать с «тестового» предоперационного курса гормонотерапии, так как определение динамики морфологических показателей (Ki67, уровень экспрессии РЭ, РП) позволяет индивидуализировать тактику адьювантной терапии.

У больных в менопаузе при уровне Ki67 $< 10\%$ после курса ГТ можно отказаться от проведения адьювантной ХТ. При сохранении или снижении Ki67

до уровня 10-30% также можно думать об отказе от проведения ХТ при сохранении высокой экспрессии РЭ и РП. При сохранении высокого уровня или повышении у Ki67 выше 30% требуется проведение адъювантной ХТ, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как низкая экспрессия РЭ, снижение экспрессии РЭ, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, 3-я степень злокачественности.

У больных в пременопаузе при сохранении или снижении уровня Ki67 < 10% после курса ГТ можно отказаться от проведения адъювантной ХТ. У больных, у которых Ki67 остался в пределах или снизился до 10-30% можно думать об отказе от ХТ при благоприятных характеристиках опухолевого процесса (N-, отсутствие ЛВИ, сохранение высокой экспрессии РЭ и РП), но необходимо назначать ОС. Сохранение высокого уровня или повышение Ki67 выше 30% в большинстве случаев требует проведения адъювантной ХТ, а также смены тамоксифена на ингибиторами ароматазы (в сочетании с ОС).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HR	—	hazard ratio (отношение риска)
БРВ	—	безрецидивная выживаемость
ГКСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГТ	—	гормонотерапия
ДИ	—	доверительный интервал
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИА	—	ингибиторы ароматазы
ИГХ	—	иммуногистохимическое исследование
ИДР	—	интенсивность дозового режима
ИМТ	—	индекс массы тела
ИОЛ	—	инфильтрирующие опухоль лимфоциты
ИРНТ	—	инвазивный рак неспецифического типа
ЛВИ	—	лимфоваскулярная инвазия
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НАХТ	—	неoadъювантная химиотерапия
ОВ	—	общая выживаемость
ОС	—	овариальная супрессия
ОШ	—	отношение шансов
ПМЗО	—	первично-множественные злокачественные опухоли
пПР	—	полная патоморфологическая регрессия
РА	—	рецепторы андрогенов
РМЖ	—	рак молочной железы
РП	—	рецепторы прогестерона
РЭ	—	рецепторы эстрогенов
СД	—	суммарная доза
ТН РМЖ	—	тройной негативный рак молочной железы
ТЭЛА	—	тромбоэмболия легочной артерии

УЗКТ	—	ультразвуковая компьютерная томография
ХТ	—	химиотерапия
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭХО-КГ	—	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2018. – илл. – 250 с.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet*. — 2005. — 365. — P. 1687-1717.
3. Peto, R. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials / R. Peto, C. Davies, J. Godwin et al. // *Lancet*. — 2012. — 379. — P. 432-444.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet*. – 2005. – 365. – P. 1687-717.
5. Dowsett, M. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen / M. Dowsett, J. Cuzick, J. Ingle et al. // *J Clin Oncol*. — 2010. — 28. — P. 509-518.
6. Perez, E.A. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 / E.A. Perez, E.H. Romond, V.J. Suman et al. // *J Clin Oncol*. — 2014. — Nov 20. — 32(33). — P. 3744-52.
7. Sorlie, T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sorlie, C.M. Perou, R. Tibshirani et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2001. — 98. — P. 10869-10874.

8. Sparano, J.A. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials / J.A. Sparano, S. Paik // *J Clin Oncol.* — 2008. — 26. — P. 721-728.
9. Fisher, B. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / B. Fisher, A. Browtr, E. Mamounas et al. // *J Clin oncol.* — 1997. — 15. — P. 2483-2493.
10. Bear, H.D. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H.D. Bear, S. Anderson, R.E. Smith et al. // *J Clin Oncol.* — 2006. — 24. — P. 2019-2027.
11. Krijgsman, O. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response / O. Krijgsman, P. Roepman, W. Zwart et al. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2012. — May. — 133(1). — P. 37-47.
12. Von Minckwitz, G. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer et al. // *J Clin Oncol.* — 2012. — 30. — P. 1796-1804.
13. Masuda, N. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy / N. Masuda, S.J. Lee, S. Ohtani et al. // *N Engl J Med.* — 2017. — 376. — P. 2147-59.
14. Jiang, Y. First efficacy results of capecitabine with anthracycline- and taxane-based adjuvant therapy in high-risk early breast cancer: a meta-analysis / Y. Jiang, W. Yin, L. Zhou et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7(3). — e32474.
15. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева и др. // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* — 2017. — Т. 7. — С. 105-134.

16. von Minckwitz, G. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, C.S. Huang, M.S. Mano et al. // *N Engl J Med.* — 2019. — Feb 14. — 380(7). — P. 617-628.

17. FDA. Guidance for Industry Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval.

18. Cortazar, P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al. // *Lancet.* — 2014. — Jul 12. — 384 (9938). — P. 164-72.

19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol.* — 2018. — Jan;19(1). — P. 27-39.

20. Perou, C.M. Molecular stratification of triplenegative breast cancers / C.M. Perou // *Oncologist.* — 2010. — 15 (suppl 5). — P. 39-48.

21. Lehmann, B.D. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B.D. Lehmann, J.A. Bauer, X. Chen et al. // *J Clin Invest.* — 2011. — 121. — P. 2750-2767.

22. Burnell, M.J. Triple-negative receptor status and prognosis in the NCIC CTG MA.21 adjuvant breast cancer trial [abstr. 550] / M.J. Burnell, E.M. O'connor, J.W. Chapman et al. // *J Clin Oncol.* — 2008. — 26. — 18s.

23. Liedtke, C. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess et al. // *J Clin Oncol.* — 2008. — 26. — P. 1275-81.

24. Harbeck, N. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer / N. Harbeck, O. Gluz // *The Breast.* — 2017. — Aug. — 34 (Suppl 1). — S99-S103.

25. Darb-Esfahani, S. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy / S. Darb-Esfahani, S. Loibl, B.M. Muller et al. // *Breast Cancer Res.* — 2009. — 11(5). — P. R69.
26. Rouzier, R. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy / R. Rouzier, C.M. Perou, W.F. Symmans et al. // *Clin Cancer Res.* — 2005. — 11(16). — P. 5678-85.
27. Wang, S. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer / S. Wang, H. Yang, F. Tong et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 2009. — 36(2). — P. 255-8.
28. Guarneri, V. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors / V. Guarneri, K. Broglio, S.W. Kau et al. // *J Clin Oncol.* — 2006. — 24(7). — P. 1037-44.
29. Rojas, K. I. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) in a Peruvian institute / K.I. Rojas // *ASCO Meeting Abstracts.* — 2013. — 31(15). — P. e12038.
30. von Minckwitz, G. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer et al. // *J Clin Oncol.* — 2012. — 30(15). — P. 1796-804.
31. Iwata, H. Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer / H. Iwata, N. Sato, N. Masuda et al. // *Jpn J Clin Oncol.* — 2011. — 41(7). — P. 867-75.
32. von Minckwitz, G. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer / G. von Minckwitz, H. Eidtmann, M. Rezai et al. // *N. Engl J Med.* — 2012. — 366(4). — 299e309.

33. Earl, H.M. Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTemis): an open-label, randomised, phase 3 trial / H.M. Earl, L. Hiller, J.A. Dunn et al. // *Lancet Oncol.* — 2015. — 16(6). — 656e66.
34. Bear, H.D. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer / H.D. Bear, G. Tang, P. Rastogi et al. // *N. Engl J Med.* — 2012. — 366(4). — 310e20.
35. Bell, R. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer / R. Bell, J. Brown, M. Parmar et al. // *Ann Oncol.* — 2017. — 28(4). — 754e60.
36. Alba, E. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006e03, multicenter study / R. Bell, J. Brown, M. Parmar et al. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2012. — 136(2). — P. 487-93.
37. Ando, M. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression / M. Ando, H. Yamauchi, K. Aogi et al. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2014. — 145(2). — P. 401-9.
38. von Minckwitz, G. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial / G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — 15(7). — 747e56.
39. Sikov, W.M. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III

Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance) / W.M. Sikov, D.A. Berry, C.M. Perou et al. // *J Clin Oncol.* — 2014. — 33(1). — P. 13-21.

40. von Minckwitz, G. Abstract S2-04: Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triplenegative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) / G. von Minckwitz, S. Loibl, A. Schneeweiss et al. // *Cancer Res.* — 2016. — 76 (Suppl. 4). — S2-04.

41. Sikov, W. Abstract S2-05: event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance) / W. Sikov, D. Berry, C. Perou et al. // *Cancer Res.* — 2016. — 76 (Suppl. 4). — S2e05.

42. Harbeck, N. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer / N. Harbeck, O. Gluz // *The Breast.* — 2017. — Aug. — 34. — Suppl. 1. — S99-S103.

43. Atchley, D.P. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer / D.P. Atchley, C.T. Albarracin, A. Lopez et al. // *J Clin Oncol.* — 2008. — 26. — P. 4282-8.

44. Comen, E. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women / E. Comen, M. Davids, T. Kirchoff et al. // *Breast cancer research and treatment.* — 2011. — 129. — P. 185-90.

45. Robertson, L. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years / L. Robertson, H. Hanson, S. Seal et al. // *Br J Cancer.* — 2012. — 106. — P. 1234-8.

46. Gonzalez-Angulo, A.M. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer / A.M. Gonzalez-Angulo, K.M. Timms et al. // *Clinical cancer research.* — 2011. — 17. — P. 1082-9.

47. Sharma, P. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing / P. Sharma, J.R. Klemp, B.F. Kimler et al. // Breast cancer research and treatment. — 2014. — 145. — P. 707-14.

48. Andres, R. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC) / R. Andres, I. Pajares, J. Balmana et al. // Clin Transl Oncol. — 2014. — 16. — P. 280-4.

49. Evans, D.G. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer / D.G. Evans, A. Howell, D. Ward et al. // J Med Genet. — 2011. — 48. — P. 520-2.

50. Young, S.R. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer / S.R. Young, R.T. Pilarski, T. Donenberg et al. // BMC cancer. — 2009. — 9. — P. 86.

51. Couch, F.J. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer / F.J. Couch, S.N. Hart, P.Sharma et al. // J Clin. Oncology. — 2015. — 33. — P. 304-11.

52. Hartman, A.R. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer / A.R. Hartman, R.R. Kaldate, L.M. Sailer et al. // Cancer. — 2012. — 118. — P. 2787-95.

53. Karami, F. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer / F. Karami, P. Mehdipour // Biomed Res Int. — 2013. — C. 928562.

54. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2010. — № 4. — С. 258-266.

55. Мандельштам, М.Ю. Поиск часто встречающихся мутаций в генах предрасположенности к раку молочной железы / М.Ю. Мандельштам,

В.И. Голубков, Е.П. Ламбер и др. // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 12. — С. 1681-1686.

56. Kennedy, R.D. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients / R.D. Kennedy, J.E. Quinn, P.G. Johnston et al. // Lancet. — 2002. — 360. — P. 1007-14.

57. Turner, N.C. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer / N.C. Turner, et al. // Oncogene. — 2007. — 26(14). — P. 2126-32.

58. Paluch-Shimon, S. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers / S. Paluch-Shimon, E. Friedman, R. Berger et al. // Breast Cancer Res Treat. — 2016. — May. — 157(1). — P. 157-65.

59. Byrski, T. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients / T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent et al. // Breast Cancer Res Treat. — 2014. — 147. — P. 401-405.

60. Sharma, P. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts / P. Sharma, S. López-Tarruella, J.A. García-Saenz // Clin Cancer Res. — 2017. — Feb 1. — 23(3). — P. 649-657

61. Gray, R. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials / Gray, R. Bradley, J. Braybrooke et al. // Cancer Res. — 2018. — 78 (Suppl. 4). — GS1-01.

62. Green, M.C. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks / M.C. Green, A.U. Buzdar, T. Smith et al. // J Clin Oncol. — 2005. — 23. — P. 5983-5992.

63. Sparano, J.A. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer / J.A. Sparano, F. Zhao, S. Martino et al. // *J Clin Oncol.* — 2015. — 33. — P. 2353-2360.

64. Torrisi, R. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel / R. Torrisi, A. Balduzzi, R. Ghisini et al. // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2008. — 62 (4). — P. 667-72.

65. Frasci, G. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer / G. Frasci, P. Comella, M. Rinaldo et al. // *Ann Oncol.* — 2009. — 20(7). — P. 1185-92.

66. Rivenbark A.G. // *Am J Path.* — 2013. — 183(4). — P. 1113-1124.

67. Gianni, L. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort / L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — 15. — P. 640-647.

68. Untch, M. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study / M. Untch, M. Rezai, S. Loibl // *JCO.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — April 20.

69. Baselga, J. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial / J. Baselga, I. Bradbury, H. Eidtmann et al. // *Lancet.* — 2012. — 379. — P. 633-40.

70. De Azambuja, E. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response / E. de Azambuja, A.P. Holmes, M. Piccart-Gebhart et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — 15. — P. 1137-1146.

71. Piccart-Gebhart, M. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial / M. Piccart-Gebhart, E. Holmes, J. Baselga et al. // Published online ahead of print at www.jco.org on November 23, 2015.

72. DeMichele, A. The neoadjuvant model is still the future for drug development in breast cancer / A. DeMichele, D. Yee, D.A. Berry et al. // *Clin Cancer Res.* — 2015. — 21(13). — P. 2911-2915.

73. Gianni, L. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im et al. // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13. — P. 25-32.

74. Gianni, L. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P) / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im et al. // *JCO.* — 2015. — May. — 33(15). — Suppl 505.

75. Schneeweiss, A. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) / A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish et al. // *Ann Oncol.* — 2013. — 24. — P. 2278-2284.

76. von Minckwitz, G. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, M. Procter, E. de Azambuja // *N Engl J Med.* — 2017. — Jul 13. — 377(2). — P. 122-131.

77. Spring, L. Tolerability and effectiveness of pertuzumab-containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC-TH for HER2-positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586] / L. Spring, A. Niemierko, A.H. Comander et al. // *J Clin Oncol.* — 2016. — 34.

78. Pegram, M.D. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer / M.D. Pegram, G.E. Konecny, C. O'Callaghan et al. // *J Natl Cancer Inst.* — 2004. — 96. — P. 739-49.

79. Robert, N. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer / N. Robert, B. Leyland-Jones, L. Asmar et al. // *J Clin Oncol.* — 2006. — 24. — P. 2786-92.

80. Robert, N.J. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival / N.J. Robert, B. Leyland-Jones, L. Asmar // *J Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 14. — July. — P. 573-573.

81. Valero, V. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens / V. Valero, J. Forbes, M.D. Pegram et al. // *J Clin Oncol.* — 2011. — 29. — P. 149-56.

82. Sparano, J.A. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer / J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower et al. // *N Engl J Med.* — 2015. — 373. — P. 2005-14.

83. Gluz, O. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment / O. Gluz et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — 34. — P. 2341-2349.

84. Cardoso, F. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer / F. Cardoso, L.J. van't Veer, J. Bogaerts // *N Engl J Med.* — 2016. — Aug 25. — 375(8). — P. 717-29.

85. Bartlett, J.M. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others /J.M. Bartlett, J. Bayani, A. Marshall // *J Natl Cancer Inst.* — 2016. — Apr 29. — P. 108(9).

86. Dowsett, M. IMPACT Trialists. Short-term changes in Ki67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival / M. Dowsett, I.E. Smith, S.R. Ebbs et al. // *Clin Cancer Res.* — 2005. —11. — P. 951s-8s.

87. Robertson, J.F.R. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer / J.F.R. Robertson, M. Dowsett, J.M. Bliss // *The POETIC* Trial (CRUK/07/015), SABCS.* — 2017. — Abstr. GS1-03.

88. Aaltomaa, S. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer / S. Aaltomaa, P. Lipponen, M. Eskelinen et al. // *Eur J Cancer.* — 1992. — 28A. — P. 859-864.

89. Loi, S. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98 / S. Loi, N. Sirtaine, F. Piette et al. // *J Clin Oncol.* — 2013. — 31. — P. 860-867.

90. Adams, S. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 / S. Adams, S. Demaria, L. Goldstein et al. // *J Clin Oncol.* — 2014. — 32. — P. 2959-2966.

91. Loi, S. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial / S. Loi, S. Michiel, R. Salgado et al. // *Ann Oncol.* — 2014. — 25(8). — P. 1544-50.

92. Артамонова, Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Е.В. Артамонова. — М., 2003. — 311 с.
93. Жукова, Л.Г. Клинические и фундаментальные аспекты прогноза и рационального лечения рака молочной железы с тройным негативным фенотипом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Л.Г. Жукова. — М., 2015. — 48 с.
94. Gu-Trantien, C. CD4(+) follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival / C. Gu-Trantien, S. Loi, S. Garaud et al. // *J Clin Invest.* — 2013. — 123(7). — P. 2873-92.
95. Salgado, R. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria et al. // *Ann Oncology.* — 2015. — 26. — P. 259-271.
96. Stanton, S.E. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review / S.E. Stanton, S. Adams, M.L. Disis // *JAMA Oncol.* — 2016. — Oct 1. — 2(10). — P. 1354-1360.
97. Denkert, C. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy / C. Denkert, G. von Minckwitz, S. Darb-Esfahani // *Lancet Oncol.* — 2018. — Jan. — 19(1). — P. 40-50.
98. Ingold Heppner, B. Tumor-infiltrating lymphocytes: a predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant treated HER2-positive breast cancer / B. Ingold Heppner, M. Untch, C. Denkert et al. // *Clin Cancer Res.* — 2016. — 22(23). — P. 5747-5754.

99. Bianchini, G. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial / G. Bianchini, L. Pusztai, T. Pienkowski et al. // *Ann Oncol.* — 2015. — Dec. — 26(12). — P. 2429-36.

100. Salgado, R. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial / R. Salgado, C. Denkert, C. Campbell et al. // *JAMA Oncol.* — 2015. — Jul. — 1(4). — P. 448-54.

101. Loibl, S. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial / S. Loibl, C. Jackisch, A. Schneeweiss et al. // *Ann Oncol.* — 2017. — Mar 1. — 28(3). — P. 497-504.

102. Denkert, C. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers / C. Denkert, G. von Minckwitz, J.C. Brase et al. // *J Clin Oncol.* — 2015. — Mar 20. — 33(9). — P. 983-91.

103. Symmans, W.F. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis et al. // *J Clin Oncol.* — 2007. — Oct 1. — 25(28). — P. 4414-22.

104. Jones, R.L. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / R.L. Jones, J. Salter, R.A'Hern // *Breast Cancer Research and Treatment.* — 2008. — 116(1). — P. 53-68.

105. Sheri, A. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy / A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston // *Ann Oncol.* — 2015. — 26. — P. 75-80.

106. Demaria, S. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy / S. Demaria et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — 7. — P. 3025-3030.

107. Garcia-Martinez, E. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer / E. Garcia-Martinez et al. // *Breast Cancer Res.* — 2014. — 16. — P. 488.

108. DeNardo, D.G. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy / D.G. DeNardo et al. // *Cancer Discov.* — 2011. — 1. — P. 54-67.

109. Dieci, M.V. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study / M.V. Dieci et al. // *Ann. Oncol.* — 2014. — 25. — P. 611-618.

110. Hamy, A.S. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer / A.S. Hamy, J.Y. Pierga, A. Sabaila // *Ann Oncol.* — 2017. — 28. — P. 2233-2240.

111. Dieci, M.V. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol.* / M.V. Dieci, N. Radošević-Robin, S. Fineberg. — 2018. — Oct. — 52(Pt 2). — P. 16-25.

112. Игнатова, Е.О. BRCA1-дисфункция у больных тройным негативным вариантом рака молочной железы, получающих неoadъювантную платиносодержащую химиотерапию: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Е.О. Игнатова. — М., 2014. — 159 с.

113. Loibl, S. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer

(BrighTNess): a randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch et al. // *Lancet Oncol.* — 2018. — Apr. — 19(4). — P. 497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6

114. Loibl, D. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto / D. Loibl, K.E. Weber, K.M. Timms et al. // *Ann Oncol.* — 2018. — Dec 1. — 29(12). — P. 2341-2347.

115. Hahnen, E. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial / E. Hahnen, B. Lederer, J. Hauke // *JAMA Oncol.* — 2017. — Oct 1. — 3(10). — P. 1378-1385.

116. Luen, S.J. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy /S.J. Luen, R. Salgado, M.V. Dieci // *Ann Oncol.* — 2019. — Feb 1. — 30(2). — P. 236-242.

117. Miyashita, M. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study /M. Miyashita, H. Sasano, K. Tamaki // *Breast Cancer Res.* — 2015. — Sep 4. — 17. — P. 124.

118. Collins, L.C. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study /L.C. Collins, K.S. Cole, J.D. Marotti // *Mod Pathol.* — 2011. — Jul. — 24(7). — P. 924-31.

119. Loibl, S. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy /S. Loibl, B.M. Muller, G. von Minckwitz // *Breast Cancer Res Treat.* 2011. — 130. — P. 477-487.

120. Micello, D. Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers / D. Micello, A. Marando, N. Sahnane // *Virchows Arch.* — 2010. — Oct. — 457(4). — P. 467-76.

121. He, L. Targeting Androgen Receptor in Treating HER2 Positive Breast Cancer /L. He, Z. Du, X. Xiong et al. // *Sci Rep.* — 2017. — 7(1). — P. 14584.

122. Pietri, E. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment / E. Pietri, V. Conteduca, D. Andreis // *Endocr Relat Cancer.* — 2016. — Oct. — 23(10). — R485-98.

123. Untch, M. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study / M. Untch, M. Rezai, S. Loibl et al. // *JCO.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — April 20.

124. Tolaney, S.M. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer / S.M. Tolaney, H. Guo, S. Pernas et al. // *J Clin Oncol.* — 2019. — Apr 2. — JCO1900066.

125. Nitz, U.A. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel / U.A. Nit, O. Gluz, M. Christgen et al. // *Ann Oncol.* — 2017. — Nov 1. — 28(11). — P. 2768-2772.

126. Dowsett, M. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer — a study from the IMPACT trialists / M. Dowsett, S.R. Ebbs, J.M. Dixon et al. // *J Clin Oncol.* — 2005. — Apr 10. — 23(11). — P. 2477-92.

127. Dunbier, A.K. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance / A.K. Dunbier, Z. Ghazoui, H. Anderson et al. // *Clin Cancer Res.* — 2013. — 19. — P. 2775-2786.

128. Dieci, M.V. Tumor-infiltrating lymphocytes and molecular response after neoadjuvant therapy for HR+/HER2- breast cancer: results from two prospective trials /M.V. Dieci, A. Frassoldati , D. Generali // *Breast Cancer Res Treat.* — 2017. — Jun. — 163(2). — P. 295-302.

129. Chan, M.S. Changes of tumor infiltrating lymphocyte subtypes before and after neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients-an immunohistochemical study of Cd8+ and Foxp3+ using double immunostaining with correlation to the pathobiological response of the patients / M.S. Chan, L. Wang, S.J. Felizola // *Int J Biol Markers.* — 2012. — Dec 27. — 27(4). — P. 295-304

130. Iwata, H. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer / H. Iwata, N. Masuda, Y. Sagara // *Cancer.* — 2013. — Feb 15. — 119(4). — P. 704-13.

131. Francis, P.A. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer / P.A. Francis, M.M. Regan, G.,F. Fleming et al. // *N Engl J Med.* — 2015. — Apr 23. — 372(17). — P. 1673.