

*На правах рукописи*

**ГОРДЕЕВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА**

**ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ  
PLATAХ У БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ II-III СТАДИЙ**

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2020**

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Колядина Ирина Владимировна**

**Жукова Людмила Григорьевна**

**Официальные оппоненты:**

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

**Высоцкая Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Защита состоится «18» февраля 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

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

Автореферат разослан «.....» ..... 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующей по выявлению и смертности злокачественной опухолью у женского населения в Российской Федерации. Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) является наиболее агрессивным подтипом среди всего РМЖ, что делает актуальным поиск новых режимов и возможностей терапии.

Для раннего и местно-распространенного рака молочной железы чрезвычайно важную роль играет своевременность и полноценность проведенного на первом этапе лечения. Проведение предоперационной системной терапии, в том числе и при первично-операбельных стадиях ТН РМЖ, имеет важные стратегические преимущества, а тесный симбиоз эффективных цитостатических режимов и современных хирургических технологий лежит в основе современного персонализированного подхода в онкологии.

Достижение полного лечебного патоморфоза (pCR), характеризующегося как отсутствие инвазивного компонента как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфоузлах является важнейшей целью неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при ТН РМЖ, поскольку достоверно коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения – увеличением безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В связи с важной ролью достижения pCR разрабатываемые в настоящий момент режимы ставят своей целью максимально увеличить этот показатель. Более того, для клинических исследований, изучающих новые режимы НАХТ FDA рекомендует pCR как конечную точку исследования. Одним из способов увеличения вероятности достижения pCR является добавление препаратов платины к стандартной терапии. Эти режимы приводят к увеличению эффективности терапии и умеренному увеличению токсичности.

Прогнозирование достижения pCR является важнейшим компонентом, определяющим тактику лечения пациентов. Так, зная характеристики пациента или первичной опухоли, снижающие вероятность достижения pCR, можно оценить возможность интенсификации режима, а при благоприятных характеристиках опухоли – наоборот, обсудить деэскалацию объема терапии.

В связи с этим не только поиск новых режимов терапии, но и оценка взаимосвязи характеристик пациента, первичной опухоли, проведенного лечения (объем, сроки, тип лечения) с достижением pCR и отдаленными результатами терапии могут позволить наиболее точно спрогнозировать результаты лечения пациента и, таким образом, разработать наиболее эффективную тактику.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий, получающих неоадьювантную химиотерапию.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и токсичность терапии в режиме P1aTax у пациенток с ТН РМЖ II-III стадий.
2. Оценить особенности ответа на НАХТ и прогноз у пациенток старше 60 лет с ТН РМЖ II-III стадий.
3. Выделить клинические, молекулярно-биологические и иммунологические факторы-предикторы достижения полной патоморфологической регрессии у больных с ТН РМЖ II-III стадий, получающих НАХТ в режиме P1aTax.
4. Выделить клинические, молекулярно-биологические и иммунологические факторы прогноза у больных с ТН РМЖ II-III стадий, получающих НАХТ в режиме P1aTax.

### **Методы и методология и исследования**

Диссертация логически структурирована, представленные результаты основаны на изучении большого клинического материала. Работа выполнена в дизайне проспективного исследования с использованием анамнестических, общеклинических, морфологических, лабораторных, статистических методов исследования.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе впервые:

- оценена эффективность и токсичность режима неоадьювантной химиотерапии P1aTax на большом клиническом материале, у 98 пациентов с ТН РМЖ II-III стадии.
- оценено клиническое и прогностическое значение маркировки первичной опухоли и лимфоузлов перед началом НАХТ у больных ТН РМЖ II-III стадии.
- определены оптимальные сроки проведения оперативного вмешательства после завершения НАХТ, а также показано, что задержка хирургического лечения более чем на 1 месяц после окончания лекарственного этапа приводит к достоверному ухудшению показателей выживаемости.
- показано, что сочетание уровня Ki67 $\geq$ 50% и уровня TILs  $\geq$  5% ассоциировано с наибольшей частотой достижения pCR и лучшими показателями выживаемости. Продемонстрировано, что не только остаточная опухоль, но и её размер достоверно влияют на отдаленные результаты лечения.
- показано, что ТН РМЖ у пациентов старше 60 лет имеет неблагоприятное течение, а также отличные от молодых пациентов паттерны метастазирования и профиль токсичности.

- выделены ряд иммунологических параметров, которые имеют существенное влияние как на непосредственные результаты терапии, так и на прогноз заболевания при ТН РМЖ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Оценена непосредственная эффективность и токсичность режима химиотерапии PlаТах в общей группе, и отдельно – для пациенток старше 60 лет, определены наиболее частые нежелательные явления, требующие мониторинга.

Выделены наиболее значимые предиктивные факторы (клинические, иммунологические, молекулярно-генетические) для достижения рСR при ТН РМЖ. Выделен комплекс показателей, который позволяет прогнозировать течение заболевания для больных с ТН РМЖ как в общей группе, а также отдельно – для пациентов, достигших рСR.

Продемонстрирована важность временных факторов и современных хирургических технологий в лечении пациентов с ТН РМЖ, получающих НАХТ. Доказано, что маркировка опухоли перед началом неoadъювантного лечения должна быть обязательным компонентом современного неoadъювантного подхода в лечении РМЖ II-III стадии, поскольку обеспечивает высокий уровень локо-регионарного контроля и максимально высокие показатели выживаемости без локальных рецидивов.

Установлено, что определение индексов NLR и PLR в периферической крови, взятой до начала лечения – простой для рутинной клинической практики метод, который может использоваться как вспомогательный при оценке прогноза заболевания. Отмечена предиктивная и прогностическая роль сочетания повышенного уровня NKT и CD25<sup>+</sup> клеток в анализе периферической крови; их определение может служить дополнительным основанием для эскалации или деэскалации НАХТ при ТН РМЖ.

Результаты исследования могут лечь в основу внедрения режима химиотерапии PlаТах в рутинную практику онкологических учреждений нашей страны, а оценка изученных клинических, иммунологических и молекулярно-генетических факторов – для достижения наилучших результатов лечения пациентов с ТН РМЖ II-III стадии.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно спланирована структура работы, сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, разработан дизайн исследования. Проведена оценка эффективности и токсичности проводимой химиотерапии, наблюдение пациенток. Произведена обработка медицинской документации больных в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Самостоятельно проведен статистический анализ информации, интерпретация полученных данных, сформулированы

выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

### **Соответствие паспорту специальности**

В соответствии с формулой специальности 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), научные положения диссертационной работы соответствуют пункту 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

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

1. Режим PaTax характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью.

2. Возраст является важным прогностическим фактором для пациенток с ТН РМЖ: трёхлетняя БРВ значительно ниже у пациенток старше 60 лет: 73,7% vs 61,9% ( $p=0,049$ ). Пациентки старше 60 лет имеют отличный от остальной группы пациенток профиль токсичности, а также паттерн метастазирования (более частое висцеральное поражение против поражения ЦНС у пациенток более молодой возрастной группы).

3. Факторами-предикторами достижения pCR являются уровень Ki67, уровень TILs, а также сочетание этих двух параметров.

4. Достижение pCR является важнейшим прогностическим фактором, увеличивая как трёхлетнюю БРВ так и трёхлетнюю ОВ. Прогностически важным является не только наличие остаточной опухоли, но и её размер. Другими важными с прогностическими факторами являются размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли, сроки выполнения оперативного лечения, а также иммунологические маркеры.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Результаты работы были представлены на секции молодых ученых в рамках российской научно-практической конференции «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития», посвященной 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ (I место), на конкурсе молодых учёных в рамках XXIII Российского Онкологического Конгресса (II место), на симпозиуме SABCS (Сан-Антонио, США) в 2019 году, на конференции ASCO Annual Meeting (Чикаго, США) в 2020 году.

## **Апробация**

Апробация диссертационной работы состоялась 23 июня 2020 года на совместной научной конференции онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (онкомамологии), отделения пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, лаборатории клинической иммунологии отдела клинко-лабораторной диагностики НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

## **Объем и структура работы**

Диссертация представлена на 143 страницах компьютерного текста, содержит список сокращений, введение, главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований – 3 главы, обсуждение), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 52 рисунками. Перечень использованной литературы включает 15 отечественных и 96 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В анализ включено 98 пациенток с ТН РМЖ II-III стадий, получивших НАХТ в режиме PаТах, с последующим хирургическим лечением ± адьювантной терапией в ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина». Всем больным до начала НАХТ была выполнена маммография + УЗИ регионарных зон (при высокой плотности молочных желез дополнительно выполнялась МРТ молочных желез) и стандартное обследование с целью исключения отдаленных метастазов. Диагноз ТН РМЖ установлен во всех случаях при морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли; оценены гистологический тип опухоли, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии, а также уровень экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67 по результатам иммуногистохимического исследования. Отрицательными считались значения экспрессии эстрогенов менее 3 по Allred, прогестерона – менее 3 по Allred, HER2 – 0, 1+, или HER2-2+ при отрицательном результате FISH тестирования. Пациенткам с подозрительными или сомнительными регионарными лимфоузлами выполнялась

тонкоигольная биопсия лимфоузла (в 27 случаях) или core-биопсия лимфоузла (в 14 случаях) под УЗ-навигацией для верификации N-статуса.

При морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли у 47 пациенток определен уровень лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs) с оценкой в соответствии с рекомендациями International TILs-working group от 2014г.

У всех пациенток до начала НАХТ была исследована периферическая кровь с целью определения субпопуляционного состава лимфоцитов, который определялся методом многопараметрового цитометрического анализа на пяти-параметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа FACS Calibur («BectonDickinson», США). Лимфоциты выделялись по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Проводили двух-, трех- и четырех-цветное окрашивание клеток с использованием панели моноклональных антител к следующим маркерам лимфоцитов: CD3, CD8, CD25, CD16, CD56 конъюгированных с FITC, PE, PC5 (BD Biosciences Becton Coulter, США; «Сорбент», Россия и eBioscience, США). Значение было оценено как нормальное, если оно было менее или равно медиане значения в контрольной группе здоровых женщин (n=26).

Расчет индексов NLR и PLR у всех больных производился исходя из значений нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов в периферической крови, взятой до начала лечения, где NLR = абсолютное число нейтрофилов/абсолютное число лимфоцитов, а PLR = абсолютное число тромбоцитов/абсолютное число лимфоцитов. Пограничные значения составили -  $\leq 2$  для NLR и  $\leq 150$  для PLR.

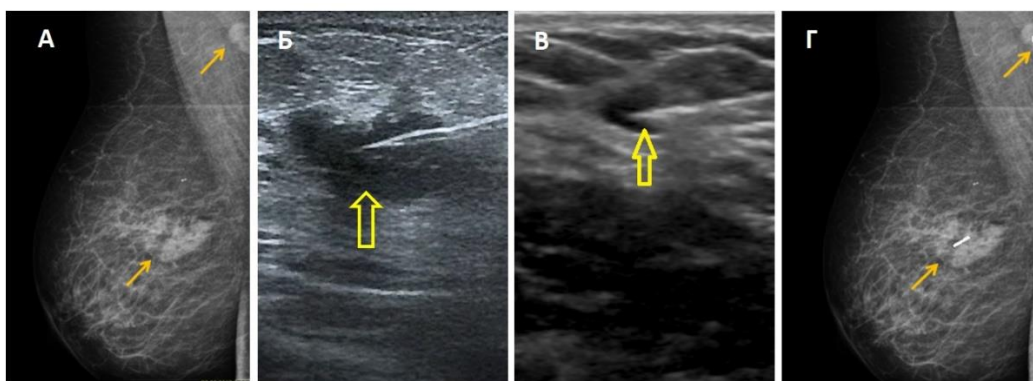
**Характеристика клинического материала.** Все пациентки были женского пола, медиана возраста составила 50,5 лет (22-77 лет). Анализ на мутации генов BRCA1/2 был проведен у 68 (69,4%) пациенток, значимые герминальные мутации выявлены у 23 (33,8%) пациенток, при этом в большинстве случаев, 12/23 (42,2%), выявлена мутация гена BRCA1 - 5382insC. Первично-операбельные стадии (T1-3N0-1) имели 41 (41,8%), а местно-распространенный РМЖ (T4 или N2-3) – 57 (58,1%) пациенток. Все больные имели ТН РМЖ; преобладал инфильтративный рак неспецифического типа (протоковый) - у 89 (90,8%) больных, степень злокачественности опухоли G2 и G3 отмечена у 37 (37,8%) и 50 (51,0%), соответственно. Уровень Ki67 варьировал от 22 до 90% (медиана – 78,5%), Ki67 < 50% был у 16 (16,3%) пациенток, более 50% - у 82 (83,7%) пациенток. Уровень TILs в опухоли составил от 4 до 65%, медиана – 15%; инфильтрация опухоли TILs до 5% отмечена у 15 (31,9%) пациенток,  $\geq 5\%$  - у 32 (68,1%) пациенток (Таблица 1).



Таблица 1 - Общая характеристика больных включенных в анализ

Характеристика	Количество пациенток, % N=98 (100%)
<b>Возраст</b>	
< 40 лет	23 (23,5%)
41-50 лет	27 (27,5%)
51-59 лет	24 (24,5%)
≥ 60 лет	24 (24,5%)
Средний возраст	49,9 лет
Медиана возраста	50,5 лет
<b>BRCA-мутации</b>	
не выявлен	45 (45,9%)
выявлен	23 (23,5%)
не известен	30 (30,6%)
<b>Операбельный статус</b>	
Первично-операбельный РМЖ	41 (41,8%)
Местно-распространенный РМЖ	57 (58,1%)
<b>Гистологический вариант инвазивного РМЖ</b>	
протоковый (неспецифический)	89 (90,8%)
дольковый	3 (3%)
папиллярно-трабекулярный	1 (1%)
метапластический	5 (5,1%)
<b>Степень злокачественности опухоли</b>	
2	37 (37,8%)
3	50 (51,0%)
не определена	11 (11,2%)
<b>Индекс пролиферации (Ki 67%)</b>	
Низкий уровень (< 20%)	-
Высокий уровень (≥ 20%)	98 (100,0%)
Среднее	69,3
Медиана	78,5
<b>Уровень TILs</b>	Определен у 47 пациенток
<5%	15 (31,9%)
≥5%	32 (68,1%)
<b>NLR</b>	
Не определено	8 (8,1%)
Определено, из них	90 (91,8%), из них
Менее 2	44 (48,9%)
2 и более	46 (51,1%)
<b>PLR</b>	
Не определено	8 (8,1%)
Определено, из них	90 (91,8%), из них
Менее 150	44 (48,9%)
150 и более	46 (51,1%)

**Дизайн исследования.** Перед началом НАХТ у 29 (29,6%) пациенток с узловыми формами РМЖ была проведена разметка первичной опухоли рентгеноконтрастными метками под УЗ-навигацией, у 13 (13,3%) установлена метка в регионарный лимфоузел (Рисунок 1А-Г).



**Рисунок 1** – Этапы маркировки до начала НАХТ: А- маммография до маркировки (стрелками указаны первичная опухоль и аксиллярный лимфоузел -МТС); Б- установка метки в опухоль молочной железы под УЗ-контролем; В- установка метки в лимфоузел под УЗ-контролем; Г- рентген-контроль (стрелками указаны метки в опухоли и в лимфоузле)

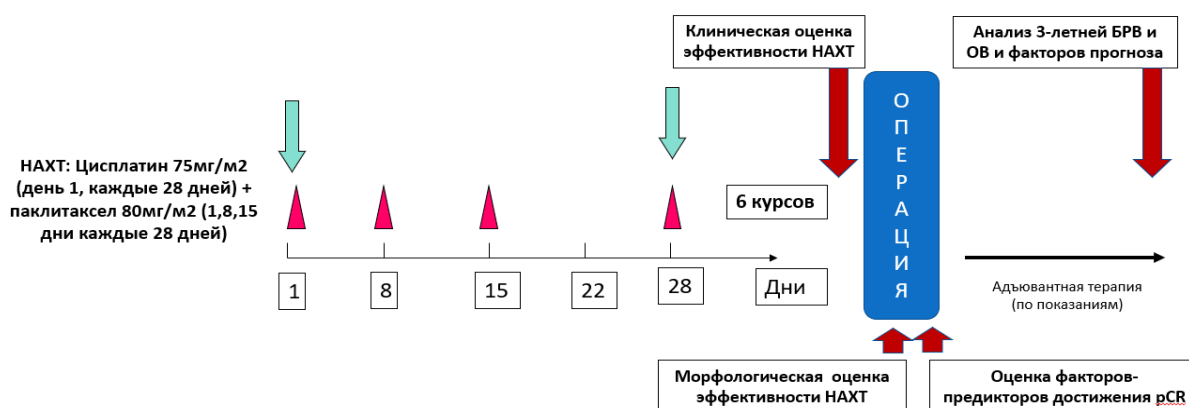
Медиана времени от выполнения биопсии до начала химиотерапии составляла 21 день (7-118 дней), средний срок – 25,9 дней (до 3 недель – 51%, более 3 недель – 49%).

Всем пациенткам проведена НАХТ по схеме PlaTax: Цисплатин  $75\text{мг}/\text{м}^2$  в 1 день, Паклитаксел  $80\text{мг}/\text{м}^2$  в дни 1,8,15, курс каждые 28 дней, до 6 курсов (PlaTax). При развитии нефротоксичности (снижения клиренса креатинина ниже 60 мл/мин) на фоне введения цисплатина проводилась замена на карбоплатин в дозе AUC6. При развитии периферической полинейропатии  $\geq 2$  степени допускалось уменьшение количества проведенных курсов до 5. Запланированные 6 курсов НАХТ выполнено 54 (55,1%) больным, 5 курсов – 19 (19,4%), 4 курса – 11 (11,1%), в 14 случаях (14,3%) пациенткам проведено до 3 курсов ХТ в режиме PlaTax. После завершения НАХТ проводилась клиническая и рентгенологическая оценка эффективности терапии, с последующим хирургическим лечением и оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах. Пациентки, не достигшие операбельного статуса или с прогрессированием опухолевого процесса, продолжили консервативную терапию (лекарственную  $\pm$  лучевую). Медиана времени от окончания ХТ до выполнения операции составила 36 дней (12-181 день), средний срок – 44,5 дней, до 1 месяца – 36,1%, более 1 месяца – 63,9%. Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8%) пациенток.

Адьювантная лучевая терапия проводилась всем пациенткам после органосохраняющего лечения, а также пациенткам после радикальной мастэктомии в случае исходной опухоли размером Т3-4, при исходном N+ статусе, а также при наличии остаточных метастазов в регионарных лимфоузлах. Адьювантная ХТ проводилась 14 пациенткам, и включала антрациклин-содержание режимы – в 64,3% случаев (9 пациенток), капецитабин – 35,7% случаев (5 пациенток). У 7 (7,1%) пациенток с наличием остаточной гормоноположительной опухоли

была рекомендована адъювантная эндокринотерапия (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы).

Согласно дизайну исследования (Рисунок 2), оценены клиническая эффективность режима PaTax, частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли (bpCR), в первичной опухоли и лимфоузлах (trCR), а также были выделены факторы-предикторы достижения полного морфологического ответа при ТН РМЖ. Кроме того, оценена безопасность терапии и причины отмены/перевода больных на альтернативное лечение. У всех больных оценена 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость и выделены факторы прогноза для ТН РМЖ II-III стадии.



**Рисунок 2** – Дизайн исследования

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием международной статистической программы «SPSS» (v22.0), непараметрические данные анализировались с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, выживаемость рассчитывалась методом Kaplan - Meier, различия оценивались log - rank тестом. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно - и многофакторный регрессионный анализ Cox, различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

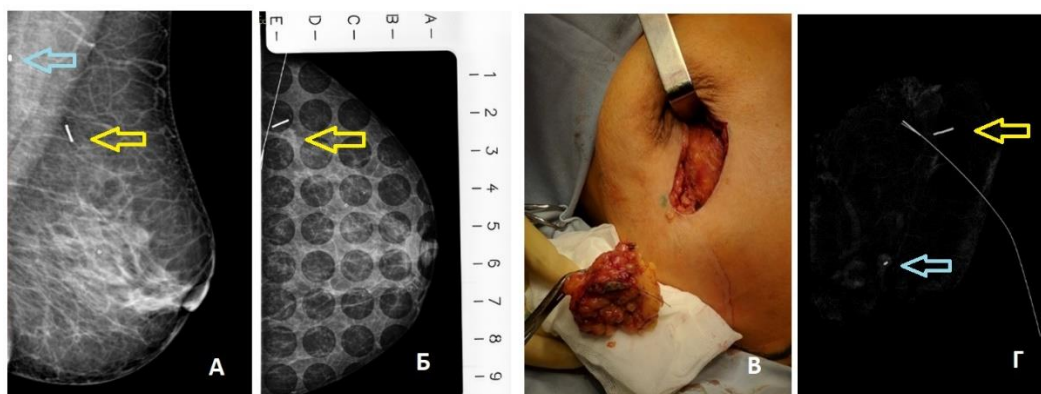
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эффективность и безопасность режима PaTax при ТН РМЖ

Клиническая эффективность режима PaTax в общей группе составила 85,8%. У 37 пациентов (37,8%) был достигнут полный клинический ответ, оцененный при осмотре больных и при рентгенологических методах исследования, у 47 (48%) - частичный клинический эффект, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 7 пациенток (7,1%), у одной пациентки (1%) эффект не был оценен в связи с ее отказом от продолжения лечения.

Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8%) пациенток. Из них 71 (82,5%) пациентка прооперирована в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ) ± реконструкции, остальные 15 (17,4%) в объеме радикальной резекции. Медиана времени от завершения НАХТ до выполнения оперативного вмешательства составила – 39,5 дней.

Всем пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение, перед операцией проводилась разметка остаточной опухоли якорной иглой под УЗ-навигацией. В случае полного клинического ответа ориентиром для разметки под рентген-контролем и выполнения органосохраняющего лечения служила рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала лечения (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Органосохраняющая операция при полном клиническом ответе: А- маммография (видны метки, установленные в опухоль и лимфоузел до начала НАХТ); Б- установка якорной иглы в зону с меткой под рентген-контролем; В- этап радикальной резекции молочной железы; Г- рентген-контроль удаленного сектора (желтая стрелка – установленная до начала НАХТ метка в опухоли, голубая стрелка – метка в лимфоузле)

Степень лечебного патоморфоза (СЛП) оценивалась в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах по Лавниковой; полный патоморфоз в первичной опухоли и лимфоузлах (trCR) был отмечен у 58,1% пациенток, причем, одинаково часто – при первично-операбельных и местно-распространенных стадиях (61,1% vs 56%,  $p>0,05$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 - СЛП в исследуемой группе по Лавниковой

Характеристика	Все прооперированные пациенты, N=86	Первично-операбельные, N= 36	Местно-распространенные, N=50
<b>СЛП в первичной опухоли</b>			
I	6 (7%)	1 (2,7%)	5 (10%)
II	12 (14%)	7 (19,4%)	5 (10%)
III	15 (17,4%)	5 (13,8)	10 (20%)
IV	52 (60,5%)	22 (61,1%)	30 (60%)
Не оценен	1 (1%)	1 (2,7%)	-
<b>Тотальный лечебный патоморфоз, trCR (ypT0ypN0)</b>	50 (58,1%)	22 (61,1%)	28 (56%)

Среди клинических факторов (возраст, ИМТ, наличие метаболического синдрома, наличие BRCA-мутации), морфологических факторов (гистологический подтип опухоли, степень дифференцировки, размер опухоли, распространенность процесса), а также факторов, ассоциированных с лечением, не было выявлено ни одного, достоверно коррелирующего с достижением полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли и лимфоузлах ( $p > 0,05$ ). Наибольшую предиктивную ценность для достижения trCR имел высокий уровень Ki67 ( $\geq 50\%$ ): 68,7% больных имели trCR при высоком Ki67 vs 38,5% - при низком уровне Ki67 ( $p = 0,038$ ).

При медиане наблюдения 23,1 месяца прогрессирование заболевания зарегистрировано у 26 (26,5%) пациенток. Из них 17 (65,4% из всех пациенток с прогрессированием заболевания, 17,3% их всех пациенток) умерли, во всех случаях – от прогрессирования основного заболевания. У большинства больных прогрессирование ТН РМЖ отмечено в первый или второй год наблюдения – 54 и 38%, соответственно (Рисунок 4). Основной локализацией метастатического поражения был головной мозг и оболочки головного мозга – 10 (39%) пациентов, метастазы в печень имели 4 (15%) больных, локорегионарный рецидив – 6 (23%), поражение легких – 5 (19%) (Рисунок 5).

У 14 (42,4%) пациентов, не достигших pCR, и у 4 (7,5%) пациентов, достигших pCR было зарегистрировано прогрессирование ( $p < 0,0001$ ). Этот расчет еще раз подтверждает высокую прогностическую значимость достижения pCR для пациенток с ТН РМЖ.



Рисунок 4 - Сроки прогрессирования



Рисунок 5 - Локализация метастазов

У пациенток с маркированной перед началом НАХТ опухолью молочной железы локорегионарный рецидив отмечен только в одном случае (1/29, 3,4%), в то время как у пациенток без маркировки первичной опухоли частота локорегионарных рецидивов достигла 7,2% (5/69 случаев),  $p=0,079$ ). Показатели 3-летней выживаемости без локорегионарных рецидивов были в пользу пациенток с маркировкой первичной опухоли (96,1% vs 88,2%),  $p=0,087$ . Ввиду небольшого числа наблюдений данные различия не достигли статистической значимости, однако, очевидно, что маркировка опухоли до начала НАХТ позволяет получить наиболее четкие ориентиры для планирования радикального органосохраняющего лечения, что в будущем обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля.

Прогностическую роль для выживаемости отмечена для следующих факторов: возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, N-статус, степень злокачественности, а также стадия заболевания (для БРВ и ОВ), таблица 3.

Таблица 3 - Прогностическая значимость клинико-морфологических факторов

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
Возраст до 60 лет 60 лет и старше	74% 52,7%	0,049*	82% 63,3%	0,057
Первично-операбельные Местно-распространенные	84,3% 60,7%	0,036*	93,8% 69,5%	0,01*
G2 G3	54,1% 79,4%	0,008*	65,9% 88%	0,009*
Ki67<50% Ki67≥50%	71,1% 67,5%	0,705	65,6% 80%	0,4
Отсутствие мутации Мутация BRCA1/2	65,8% 72,4%	0,353	75,2% 74,6%	0,813

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с лечением, оказался временной интервал от окончания химиотерапии до проведения оперативного вмешательства. При откладывании оперативного этапа более чем на 1 месяц от окончания НАХТ 3-летняя БРВ снижалась на 24,6% (87,1% vs 62,5%,  $p=0,047$ ). При этом, объем самой операции не влиял на дальнейшие показатели выживаемости (Таблица 4).

**Таблица 4** - Прогностическая значимость объема проведенного лечения

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
<b>Число циклов ХТ</b>				
4 и менее циклов	59,7%	0,462	76,3%	0,974
5-6 циклов	71,4%		77,8%	
<b>Время от биопсии до ХТ</b>				
< 3 недель	77,6%	0,08	73,9%	0,426
≥ 3 недель	59%		80,8%	
<b>Время от последнего цикла ХТ до операции</b>				
<1 месяца	87,1%	0,047*	90,6%	0,063
≥ 1 месяца	62,5%		74,6%	
<b>Маркировка опухоли перед НАХТ</b>				
Не проводилась	68,5%	0,798	76,6%	0,465
Проводилась	77,8%		91,7%	
<b>Объем операции</b>				
РМЭ± реконструкция	73,2%	0,723	79,3%	0,231
РР	69,2%		91,3%	

Клиническая эффективность терапии обладала высокой прогностической значимостью для выживаемости; все пациентки, имеющие прогрессирование на фоне НАХТ погибли в течение 28 месяцев. Достижение полного морфологического ответа в первичной опухоли, регионарных л/у и trCR также имели значимое влияние на выживаемость. Интересной находкой в нашем анализе стало и то, что не только наличие резидуальной опухоли имело прогностическую значимость, но и ее размер (Таблица 5).

**Таблица 5** - Прогностическая значимость эффективности терапии и характеристик резидуальной опухоли

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
<b>Клинический ответ</b>				
Полный	84,3%	<0,0001*	82,9%	<0,0001*
Частичный	71,1%		83%	
Стабилизация	50%		75%	
Прогрессирование	0%		0%	

<b>рСР в первичной опухоли</b> не достигнут достигнут	44,3% 89,1%	<0,0001*	61,5% 91,6%	0,001*
<b>рСР в первичной опухоли и в лимфоузлах</b> не достигнут достигнут	58,5% 83,7%	0,023*	61,1% 93,3%	0,042*
<b>Резидуальная опухоль в молочной железе</b> Нет (рСР) Есть до 2см (урТ1) Есть от 2 до 5см (урТ2) Есть более 5см (урТ3)	89% 45,7% 55,2% 0	<0,0001*	91,5% 62,5% 65,5% 37,5%	<0,0001*
<b>Статус лимфоузлов после ХТ</b> сN0→урN0 сN+→урN0 сN+→урN+	66,6% 79,4% 59,1%	0,085	76,7% 85,9% 65,2%	0,249

Из всех пациенток, получавших лечение, 25 (25,5%) пациентов не завершили планируемый объем химиотерапии (5-6 курсов) и им потребовалась смена режима лечения. Это было связано с прогрессированием заболевания у 3 (12%) пациенток и с непереносимой токсичностью у 22 (88%) пациенток. Основные нежелательные явления, которые требовали смена режима химиотерапии это нефротоксичность (снижение расчетного клиренса креатинина менее 60 мл/мин) и периферическая полинейропатия ≥II ст.

**Таблица 6** - Частота развития клинически значимых нежелательных явлений при использовании режима PlаТах.

<b>Вид токсичности</b>	<b>Количество пациентов, N=98</b>
Анемия	5 (5,1%)
Нейтропения	4 (4,1%)
Фебрильная нейтропения	1 (1%)
Тромбоцитопения	2 (2,1%)
Реакция гиперчувствительности	2 (2,1%)
Мукозит	1 (1%)
Рвота	3 (3,1%)
Диарея	1 (1%)
Периферическая полинейропатия	18 (18,4%)
Нефротоксичность	24 (24,5%)
Повышение трансаминаз	7 (7,1%)
Ототоксичность (все степени)	2 (2%)



### Эффективность и безопасность режима PlaTax при ТН РМЖ у пациенток $\geq 60$ лет

В исследовании 24.5% пациенток (24 из 98) было в возрасте  $\geq 60$  лет; в данной группе по сравнению с больными моложе 60 лет достоверно чаще отмечались признаки метаболического синдрома (повышение глюкозы и/или ИМТ) (90,0% vs 48,5%,  $p=0,003$ ). Интересно, что пациентки старше 60 лет в анализах крови достоверно чаще имели меньшее соотношение PLR и NLR ( $p=0,021$ ).

Распределение по размеру первичной опухоли (критерий T) и вовлечению регионарных лимфоузлов (критерий N) достоверно не отличалось в обеих подгруппах. В то же время, у пациентов  $\geq 60$  лет на момент установки диагноза отмечалось большее вовлечение регионарных лимфоузлов (N3: 41,7% vs 18,9%). Первично-операбельные стадии были выявлены у 47,3% пациенток до 60 лет и только у 25,0% пациенток старшего возраста ( $p=0,045$ ). Достоверно чаще у пациенток старше 60 лет отмечались опухоли G2 (63,6% vs 35,4%,  $p=0,021$ ), а также отмечен ненулевой ИГХ-анализ уровня экспрессии Her2 (1+ и 2+) – 63,3% против 40,0% ( $p<0,05$ ). Достоверно значимыми оказались различия по мутационному статусу опухоли: 40,0% пациенток моложе 60 лет и 7,7% пациенток старшего возраста имели мутации в гене BRCA1/2 ( $p=0,027$ ).

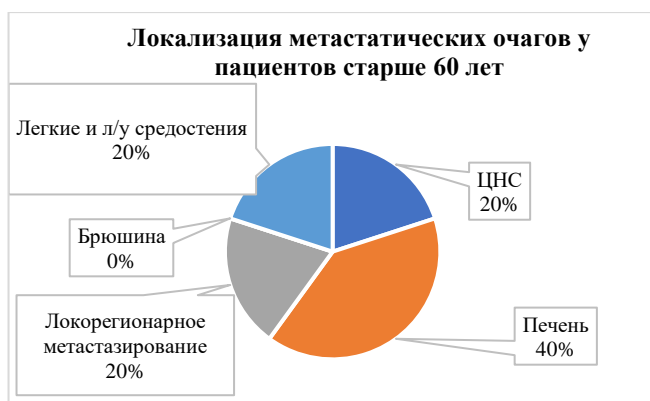
Пациенткам старшей возрастной группы было проведено достоверно меньшее количество курсов химиотерапии в режиме PlaTax; 4 курса и менее было проведено 54,2% пациенток старшей возрастной группы и всего 16,2% пациенток более молодого возраста ( $p=0,0001$ ). Кроме того, пациенткам старшего возраста достоверно чаще проводились операции бóльшего объема; радикальная мастэктомия была выполнена 95,2% пациенток  $\geq 60$  лет и 56,9% пациенток более молодого возраста. Различия в клинической эффективности не достигли статистической значимости, однако, частота достижения полной патоморфологической регрессии в первичной опухоли была достоверно ниже у больных старшей возрастной группы (42,9% против 67,7%,  $p=0,042$ ). Также получена разница в достижении полного лечебного патоморфоза в молочной железе  $\pm$  регионарных лимфоузлах (tpCR): 57,7% vs 38,5%,  $p=0,03$ , (Таблица 7).

**Таблица 7** - Эффективность терапии в двух группах

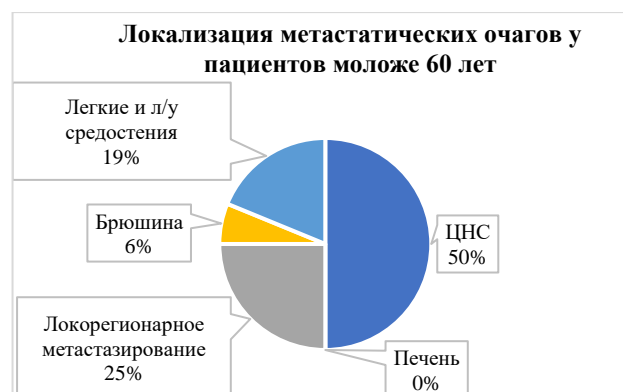
Характеристики	Пациенты <60 лет	Пациенты $\geq 60$ лет	p
<b>Клинический ответ</b>			
Полный	31 (41,9%)	6 (25,0%)	0,186
Частичный	34 (45,9%)	13 (54,2%)	
Стабилизация	5 (6,8%)	1 (4,2%)	
Прогрессирование	4 (5,4%)	3 (12,5%)	
Не оценен	0 (0%)	1 (4,2%)	

<b>СЛШ в первичной опухоли</b>			
Полный	44 (67,7%)	9 (42,9%)	0,042*
Неполный	21 (32,3%)	12 (57,1%)	
<b>СЛШ в первичной опухоли ± лимфоузлов</b>			
Полный (tpCR)	15 (57,7%)	5 (38,5%)	0,03*
Неполный	11 (42,3%)	8 (61,5%)	

Нами были получены данные о различиях в отдаленных результатах лечения двух групп. Так, на момент среза данных (июнь 2019г) живы были 85,7% пациенток младше 60 лет и 68,2% пациенток более старшего возраста ( $p=0,06$ ). Все смерти в обеих группах были связаны с прогрессированием основного заболевания. Прогрессирование зарегистрировано у большего числа пациентов старшего возраста: 45,5% против 20,9% ( $p<0,05$ ). При этом у пациенток до 60 лет основной локализацией отдаленных метастазов являлся головной мозг (50%), в то время как у пожилых пациенток чаще отмечалось поражение печени (40%) и легких (20%) (Рисунки 6 и 7). В целом, висцеральное поражение отмечено у 36,4% пациентов старше 60 лет и у 17,1% пациентов моложе 60 лет ( $p<0,05$ ).



**Рисунок 6** - Локализация метастатических очагов у пациентов  $\geq 60$  лет



**Рисунок 7** - Локализация метастатических очагов у пациентов  $< 60$  лет

Показатели 3-летней выживаемости (безрецидивной, выживаемости без отдаленных метастазов, ВБОМ, и общей) были достоверно ниже у пациенток старшей возрастной группы (61,9%, 68,6% и 72,4%) по сравнению с показателями больных моложе 60 лет (73,7%, 78,9% и 81,8%, соответственно),  $p<0,05$  (Таблица 8).

**Таблица 8** - Выживаемость у больных моложе и старше 60 лет

Выживаемость (трёхлетняя)	$< 60$ лет	$\geq 60$ лет	p
БРВ	73,7%	61,9%	0,049*
ВБОМ	78,9%	68,6%	0,043*
ОВ	81,8%	72,4%	0,057

Нами отдельно были проанализированы отдалённые результаты лечения у пациенток двух разных возрастных групп в зависимости от стадии заболевания (ранние vs местно-распространённые). При первично-операбельных стадиях (T1-3N0-1) не было отмечено достоверных различий в выживаемости, однако, среди пациенток с местно-распространёнными стадиями (T4; N2-3) пациентки старшей возрастной группы имели достоверно худшую БРВ и ОВ (Таблица 9).

**Таблица 9** – Выживаемость в двух возрастных группах в зависимости от стадии заболевания

3-летняя выживаемость, %	Первично-операбельные стадии РМЖ		Местнораспространенный РМЖ	
	<60 лет	≥60 лет	<60 лет	≥60 лет
БРВ, %	85%	80%	67,2%	40,2%
	p=0,783		p=0,019*	
ОВ, %	97,1%	100%	69,7%	57,8%
	p=0,631		p=0,059	

Основной причиной прекращения лечения по запланированной схеме явилась нефротоксичность и периферическая сенсорная полинейропатия. Так, нефротоксичность развилась у 52,2% пациенток старшей возрастной группы и у 16,2% пациенток моложе 60 лет ( $p=0,0001$ ). Клинически значимая периферическая сенсорная полинейропатия отмечена с одинаковой частотой (21,7 и 17,6%,  $p=0,653$ ) в обеих возрастных группах. Другие нежелательные явления существенно не различались в обеих подгруппах.

### **Иммунологические предиктивные и прогностические маркеры**

Был проведен анализ влияния различных иммунологических факторов на достижение полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли после проведения НАХТ, а также на выживаемость (трёхлетнюю общую и безрецидивную).

Предиктивной роли в отношении частоты достижения полного лечебного патоморфоза и индексов NLR или PLR не отмечено, как и влияния на показатели БРВ ( $p>0,05$ ). Индекс NLR не оказывал влияния и на общую выживаемость, несмотря на явную тенденцию к увеличению общей выживаемости при меньшем значении (88,7% vs 72,1%,  $p=0,06$ ). Однако отмечено, что с возрастанием индекса PLR общая выживаемость существенно снижалась (92,4% vs 73,4%,  $p=0,01$ ).

Уровень TILs в опухоли до начала НАХТ имел высокую предиктивную значимость: при значении TILs более 5% pCR был достигнут в 69,8% случаев, тогда как у остальных пациентов – только в 38,5% случаев ( $p=0,05$ ). Интересным оказалось сочетание высокого уровня TILs и высокого уровня Ki67, продемонстрировавшего также свою предиктивную значимость. Так, при

уровне TILs>5% и уровне Ki67≥50% полный лечебный патоморфоз был достигнут у 75% пациенток, таблица 10.

При анализе отдаленных результатов лечения было обнаружено, что ни TILs, ни сочетание высокого уровня TILs с высоким Ki67, ранее продемонстрировавшие предиктивную значимость, не имели прогностической значимости. Тем не менее, сочетание этих двух факторов демонстрировало тенденцию как к увеличению БРВ (76,1% против 50%, p=0,07), так и ОВ (92,9% против 62,5%, p=0,06).

**Таблица 10** - Предиктивное значение TILs и сочетания TILs с Ki67

Факторы	brCR		trCR	
	Не достигнут	Достигнут	Не достигнут	Достигнут
<b>TILs</b>				
Менее 5%	8 (61,5%)	5 (38,5%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
5% и более	10 (31,2%)	22 (69,8%)	12 (37,5%)	20 (62,5%)
<b>p</b>	0,05*		0,049*	
<b>TILs≥5% + Ki67≥50%</b>	6 (25,0%)	18 (75%)	6 (25,0%)	18 (75,0%)
<b>TILs&lt;5% или TILs≥5% + Ki67&lt;50%</b>	12 (57,1%)	9 (42,9%)	13 (65,0%)	7 (35,0%)
<b>p</b>	0,028*		0,008*	

При анализе влияния уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов на достижение pCR было отмечено, что наибольшую предиктивную значимость имеет увеличение субпопуляции NKT и одновременное увеличение субпопуляций NKT и CD25<sup>+</sup>. У пациентов с таким субпопуляционным составом достоверно увеличивался шанс достижения pCR в первичной опухоли, а у больных с NKT >N достоверно увеличивалась вероятность достижения trCR, p=0,01 (Таблица 11).

**Таблица 11** - Предиктивная значимость субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови

Субпопуляция	pCR		p
	Не достигнут	Достигнут	
<b>CD8<sup>+</sup></b>			
≤N	7 (43,8%)	9 (56,2%)	0,372
>N	14 (31,8%)	30 (68,2%)	
<b>NKT</b>			
≤N	13 (54,2%)	11 (45,8%)	0,01*
>N	8 (22,2%)	28 (77,8%)	
<b>NK</b>			
≤N	12 (35,3%)	22 (64,7%)	0,956
>N	9 (34,6%)	17 (65,4%)	

CD25 <sup>+</sup>			
≤N	9 (32,1%)	19 (67,9%)	0,778
>N	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
NKT и CD25 <sup>+</sup>			
≤N	5 (50,0%)	5 (50,0%)	0,049*
>N	2 (14,3%)	12 (85,7%)	

При анализе прогностической значимости различных субпопуляций Т-лимфоцитов было показано, что наибольшую значимость имеет повышенный уровень CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и наличие одновременного повышения уровней NKT и CD25<sup>+</sup>. Уровень NK и NKT-клеток не оказывал существенного влияния на прогноз, таблица 12.

**Таблица 12** - Прогностическая значимость субпопуляций Т-лимфоцитов.

Иммунные маркеры	3-летняя БРВ, %	3-летняя ОВ
CD8 <sup>+</sup>		
N	49,9%	64,8%
>N	74,8%	83,8%
p	0,049* [HR 2,588 ]	0,047* [HR 3,298]
NKT		
N	53,8%	58,7%
>N	69,4%	78,5%
p	0,460	0,554
CD25 <sup>+</sup>		
N	57,9%	69,1%
>N	73,9%	84,2%
p	0,049* [HR 1,955]	0,031* [HR 3,692]
NKT и CD25 <sup>+</sup>		
N	45,5%	26,7%
>N	81,4%	87,8%
p	0,032* [HR 2,967]	0,01* [HR 5,557]
NK		
N	70,3%	79,9%
>N	60,9%	73,2%
p	0,12	0,152

## ВЫВОДЫ

1. Режим PlаТах характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью. Клиническая эффективность составила 85,8%, частота достижения pCR достигла 60,5%, а частота trCR – 58,1%. Режим характеризуется умеренной гематологической токсичностью (нейтропения III-IV ст – 4,1%), наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия (18,5%), а также нефротоксичность (24,5%).

2. Трёхлетняя безрецидивная выживаемость составила 68,4%, большинство рецидивов (92%) реализовывалось в срок до 2 лет. Трёхлетняя общая выживаемость составила 77,6% (все события связаны с основным заболеванием).

3. Возраст является важным прогностическим фактором для пациенток с ТН РМЖ: трёхлетняя БРВ значительно ниже у пациенток старше 60 лет: 73,7% vs 61,9% ( $p=0,049$ ). Пациентки старше 60 лет имеют отличный от остальной группы пациенток профиль токсичности, а также паттерн метастазирования (более частое висцеральное поражение против поражения ЦНС у пациенток более молодой возрастной группы).

4. Факторами-предикторами достижения pCR являются  $Ki67 \geq 50\%$  (pCR 38,5% vs 68,7%,  $p=0,038$ ), уровень  $TILs \geq 5\%$  (38,5% vs 69,8%,  $p=0,05$ ), а также сочетание этих двух параметров: при уровне  $Ki67 \geq 50\%$  и  $TILs \geq 5\%$  pCR достигал 75%.

5. Достижение pCR является важнейшим прогностическим фактором, увеличивая как трёхлетнюю БРВ (44,3% vs 89,1%,  $p < 0,0001$ ), так и трёхлетнюю ОВ (61,5% vs 91,6%,  $p=0,001$ ). Прогностически важным является не только наличие остаточной опухоли, но и её размер ( $p < 0,0001$ ).

6. Другими важными с прогностической точки зрения факторами являются размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли. Задержка оперативного лечения после окончания химиотерапии на срок более одного месяца приводит к значимому сокращению 3-летней БРВ: с 87,1 до 62,5%, ( $p=0,047$ ).

7. Высокая прогностическая значимость выявлена для таких новых иммунологических маркеров как PLR (ОВ: 92,4% vs 73,4%,  $p=0,01$ ),  $NKT^+CD25^+$  (ОВ: 26,7% vs 87,8%,  $p=0,01$ ),  $CD8^+$  (ОВ: 64,8% vs 83,8%,  $p=0,047$ ),  $CD25^+$  (ОВ: 69,1% vs 84,2%,  $p=0,031$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинация PlaTax показала свою высокую эффективность у пациенток с ранним и местно-распространённым ТН РМЖ, а также управляемый профиль токсичности. В связи с этим данный режим может быть рекомендован для использования в клинической практике, особенно при наличии противопоказаний для использования антрациклинов. В связи со значительной нефротоксичностью данный режим целесообразен для применения в высокоспециализированных стационарах.

2. При завершении неoadьювантной химиотерапии оперативное вмешательство должно быть выполнено в срок до 1 месяца. Такие сроки выполнения оперативного этапа снижают риски прогрессирования.

3. Маркировка опухоли ± регионарных лимфоузлов перед началом неоадьювантного лечения должна быть обязательным компонентом современного неоадьювантного подхода в лечении РМЖ II-III стадии, поскольку обеспечивает высокий уровень локо-регионарного контроля и максимально высокие показатели выживаемости без локальных рецидивов. Маркировка опухоли позволяет не только проводить рентгенологический мониторинг опухоли в процессе лечения, обеспечить четкую навигацию и планирование хирургического этапа, но и адекватно оценить патоморфоз опухоли и выявить, при наличии, резидуальную опухолевую ткань.

4. Не только наличие остаточной опухоли, но и её размер является важнейшим фактором прогноза, что необходимо учитывать при планировании дальнейшего адьювантного алгоритма.

5. Пациентки старше 60 лет с ТН РМЖ имеют отличные от более молодой группы пациенток характеристики опухоли, переносимость лечения, течение заболевания и его прогноз. В связи с этим, данная группа пациенток должна анализироваться во всех дальнейших исследованиях отдельно с целью поиска оптимальной для них стратегии лечения.

6. Определение уровня TILs в биопсийном материале должно быть рутинным, поскольку позволяет в комбинации с уровнем Ki67 с максимальной вероятностью предсказать достижение полной патоморфологической регрессии.

7. Определение индексов NLR и PLR с помощью анализа периферической крови, взятой до начала лечения – простой для рутинной клинической практики метод, который может использоваться как вспомогательный при оценке прогноза заболевания.

8. С учётом предиктивной и прогностической значимости сочетания повышенного уровня NKT и CD25<sup>+</sup> клеток, их определение может служить основанием для эскалации или деэскалации НАХТ при ТН РМЖ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Павликова, О.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0 / О.А. Павликова, И.В. Поддубная, И.В. Колядина, А.Г. Абдуллаев, Д.В. Комов, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Н.А. Козлов, И.П. Ганьшина, Л.Г. Жукова, Г.С. Алиева, Р.А. Керимов, О.О. Гордеева // Современная онкология. – 2017. – Т.19. – № 4. – С. 16-21.

2. Гордеева, О. О. Эффективность и безопасность неоадьювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий / О.О. Гордеева, И.В. Колядина, Л.Г. Жукова, И.П. Ганьшина, Г.В. Вышинская, М.А. Казанцева, М.В.

Сухова, О.Е. Рябишина, Е.В. Лубенникова, Д.А. Филоненко, Е.И. Чичиков, И.Н. Полушкина, Е.И. Борисова, А.Н. Луд, А.А. Мещеряков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – №16(2). – С.25–37.

3. Ганьшина, И.П. Дерматомиозит и полимиозит у больных раком молочной железы: клинические случаи / И.П. Ганьшина, Л.Г. Жукова, Э.З. Бурневич, О.О. Гордеева, О.Е. Кондратьева // Современная онкология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 42-44.

4. Колядина, И.В. Роль кластерной амплификации гена как маркера "особой" чувствительности к неoadъювантной анти-HER2-терапии трастузумабом при раке молочной железы II-III стадии / И.В. Колядина, Л.Э. Завалишина, И.П. Ганьшина, Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк, О.О. Гордеева, Л.Г. Жукова, А.А. Мещеряков, Н.А. Савелов, Е.А. Тузова, Д.А. Морозов, И.В. Поддубная // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 6. – С. 56-62.

5. Гордеева, О.О. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль / О.О. Гордеева, Л.Г. Жукова, И.В. Колядина, И.П. Ганьшина // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т.18. – № 2. – С. 78-82.

6. Гордеева, О.О. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II-III стадий / О.О. Гордеева, И.В. Колядина, Л.Г. Жукова, И.П. Ганьшина, Д.В. Комов, А.А. Мещеряков // Современная онкология. – 2019. – Т.21. – № 3. – С. 46-51.

7. Заботина, Т.Н. Популяция CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов периферической крови и ее значение для непосредственных и отдаленных результатов лечения больных трижды негативным раком молочной железы / Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, З.Г. Кадагидзе, А.А. Борунова, Э.К. Шоуа, О.О. Гордеева, А.А. Мещеряков // Иммунология. – 2020. – Т.41. – № 3. – С. 296-306.

8. Gordeeva, O. Immunological predictive and prognostic factors in patients with stage II-III triple negative breast cancer / O. Gordeeva, I. Kolyadina, A. Chertkova et al. // Journal of clinical oncology. – 2020. – Vol.38. – Suppl. – abstr e12581.

9. Gordeeva, O. Patterns of survival and efficacy of chemotherapy in elderly patients with triple-negative breast cancer treated in the neoadjuvant setting // O. Gordeeva, I. Kolyadina, L. Zhukova, I. Ganshina, D. Komov, A. Meshcheryakov. // Cancer Research. – 2020. – vol.80. - № 4 Suppl. -P2-16-34.