

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

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Колядина Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор РАН

Жукова Людмила Григорьевна

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования и степень ее разработанности	4
Цель исследования	5
Задачи исследования	5
Научная новизна	5
Теоретическая и практическая значимость	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Рак молочной железы, эпидемиология, классификация.....	9
1.2. Определение понятия трижды негативного рака молочной железы	10
1.3. Современная молекулярная классификация трижды негативного рака молочной железы.....	11
1.4. Клинико-морфологические особенности трижды негативного рака молочной железы.....	14
1.5. Место неoadъювантной терапии в терапии трижды негативного рака молочной железы.....	15
1.6. Полный лечебный патоморфоз как суррогатный маркёр эффективности неoadъювантной химиотерапии	18
1.7. Изученные режимы неoadъювантной терапии ТН РМЖ.....	24
1.8. Предиктивные и прогностические факторы ТН РМЖ.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Характеристика пациенток, включенных в исследование.....	40
2.2. Клинико-морфологические характеристики первичной опухоли	42
2.3. Определение иммунологических маркеров.....	45
2.4. Характеристика проведенного лечения	48
2.5. Статистическая обработка данных	52
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМА PLATAХ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II-III СТАДИЙ	54
3.1 Непосредственная эффективность режима PlаТах	54

3.2	Корреляция клинических, клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов с достижением pCR.....	58
3.3.	Отдаленные результаты лечения пациентов в режиме P1aTах.....	63
3.4.	Прогностическая значимость клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов	64
3.5.	Безопасность режима P1aTах.....	76
3.6.	Резюме	77
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ НАХТ В РЕЖИМЕ PLATAХ У ПАЦИЕНТОК С ТНRMЖ СТАРШЕ 60 ЛЕТ		80
4.1.	Клинико-морфологические характеристики опухолей у пациенток в двух возрастных группах.....	80
4.2.	Непосредственная эффективность терапии в P1aTах в двух возрастных группах	84
4.3.	Отдаленные результаты лечения в двух возрастных группах.....	86
4.5.	Резюме.....	90
ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТИВНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ.....		92
5.1.	Значение индексов NLR и PLR.....	92
5.2.	Значение TILs в первичной опухоли.....	94
5.3.	Значение различных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови.....	96
5.4.	Резюме	100
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ		114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		123
ВЫВОДЫ		125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		131

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. 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 персонифицированного 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 неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при ТН РМЖ, поскольку достоверно коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения – увеличением безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [2]. 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 [3]. Одним из способов увеличения вероятности достижения pCR является добавление препаратов платины к стандартной терапии [4-12]. 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 PlaTax 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 PlaTax.
4. Выделить клинические, молекулярно-биологические и иммунологические факторы прогноза у больных с ТН РМЖ II-III стадий, получающих НАХТ в режиме PlaTax.

Научная новизна

В отделении лекарственных методов лечения №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» впервые на большой группе больных (98 пациентов) проспективно оценен режим PlaTax.

Впервые на репрезентативном клиническом материале с включением 98 пациентов изучены непосредственные результаты и токсичность лечения по схеме

Platax. Показано, что режим Platax обладает высокой непосредственной эффективностью (частота достижения pCR – 60,5%).

Впервые оценено клиническое и прогностическое значение маркировки первичной опухоли и лимфоузлов перед началом НАХТ у больных РМЖ II-III стадии.

Впервые в российской популяции женщин определены оптимальные сроки проведения оперативного вмешательства после завершения НАХТ, а также показано, что задержка хирургического лечения приводит к достоверному ухудшению показателей выживаемости.

Впервые показано, что сочетание уровня Ki67 и уровня TILs $\geq 5\%$ ассоциировано с наибольшей частотой достижения pCR.

Впервые продемонстрировано, что не только остаточная опухоль, но и её размер достоверно влияют на отдаленные результаты лечения.

Впервые показано, что ТН РМЖ у пациентов старше 60 лет имеет неблагоприятное течение, а также отличные от молодых пациентов паттерны метастазирования и профиль токсичности.

Проанализирован ряд иммунологических параметров, которые имеют существенное влияние как на непосредственные результаты терапии, так и на прогноз заболевания в данной группе пациенток.

Теоретическая и практическая значимость

Прежде всего, оценена непосредственная эффективность режима. Проанализированы факторы (клинические, иммунологические, молекулярно-генетические), которые имеют наибольшую предиктивную ценность. Оценена токсичность нового режима.

Оценена прогностическая ценность различных клинических, молекулярно-биологических и иммунологических маркеров. Рассчитана безрецидивная и общая выживаемость пациентов, получавших лечение в данном режиме.

Продемонстрирована важность временных факторов в лечении пациентов с ТН РМЖ, получающих НАХТ. Выявлена взаимосвязь маркировки первичной опухоли со снижением локорегионарных рецидивов после завершения лечения. Результаты исследования могут лечь в основу изучения новых режимов НАХТ ТН РМЖ и быть использованы с целью достижения наилучших результатов у пациентов из этой прогностически неблагоприятной группы.

Методы и методология исследования

С целью получения достоверных результатов, в работу включено 98 больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий, получивших лечение в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2014 г. по 2018 г.

Проведен анализ эффективности и токсичности режима PlaTax, оценены предиктивные факторы (клинико-морфологические, генетические, иммунологические) достижения полного лечебного патоморфоза, а также прогностические факторы для пациентов с трижды негативным раком молочной железы II-III стадий, получивших лечение в указанном режиме.

Результаты об эффективности различных методов лечения, а также значимости предиктивных и прогностических факторов были определены с помощью статистического анализа. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, программы SPSS 26.0 for Windows.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Режим PlaTax 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 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), а также на конкурсе молодых учёных в рамках XXIII Российского Онкологического Конгресса (II место). Данные, полученные в результате исследования, также были представлены на конгрессе American Society of Clinical Oncology в 2020 году, конгрессе San Antonio Breast Cancer Symposium в 2019 году.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рак молочной железы, эпидемиология, классификация

Рак молочной железы (РМЖ) остается основной причиной онкологической заболеваемости (20,9%) и смертности (16,2%) среди женщин как в Российской Федерации, так и за её пределами [1, 13]. Большая часть заболевших относится к возрасту 60-64 лет, однако у женщин от 30 до 59 лет злокачественные заболевания молочной железы занимают до 16,1% всех опухолей [1]. Таким образом, это не только медицинская, но и социальная проблема.

Впервые классификацию РМЖ на 5 молекулярно-генетических подтипов предложил Perou et al. в 2000г [14-16]. Тогда в отдельные подтипы были выделены люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный, базально-подобный и подтип с нормальной экспрессией рецепторов. В настоящий момент в клинической практике наибольшее распространение получила классификация, принятая на конференции St.Gallen [17]. Она выделяет следующие подтипы:

1. Люминальный А. ЭР+, ПР+, Ki67<20%, HER2-.
2. Люминальный В, HER2-отрицательный. ЭР+, ПР- или Ki67 \geq 20%, HER2-.
3. Люминальный В, HER2-положительный. ЭР+, HER2+, любое значение ПР, любое значение Ki67.
4. HER2-позитивный, нелюминальный. ЭР-, ПР-, HER2+.
5. Базальноподобный. ЭР-, ПР-, HER2-.

Эта классификация в настоящий момент имеет наибольший вклад в оценку прогноза заболевания и подбор оптимального лечения и поэтому входит в стандарт обследования пациенток с РМЖ. Так, HER2-положительный и базальноподобный подтипы относятся к наиболее агрессивным подтипам РМЖ, в свою очередь, люминальные подтипы имеют меньший риск прогрессирования (рис. 1) и предоставляют возможность использования гормональной терапии на различных этапах терапии.

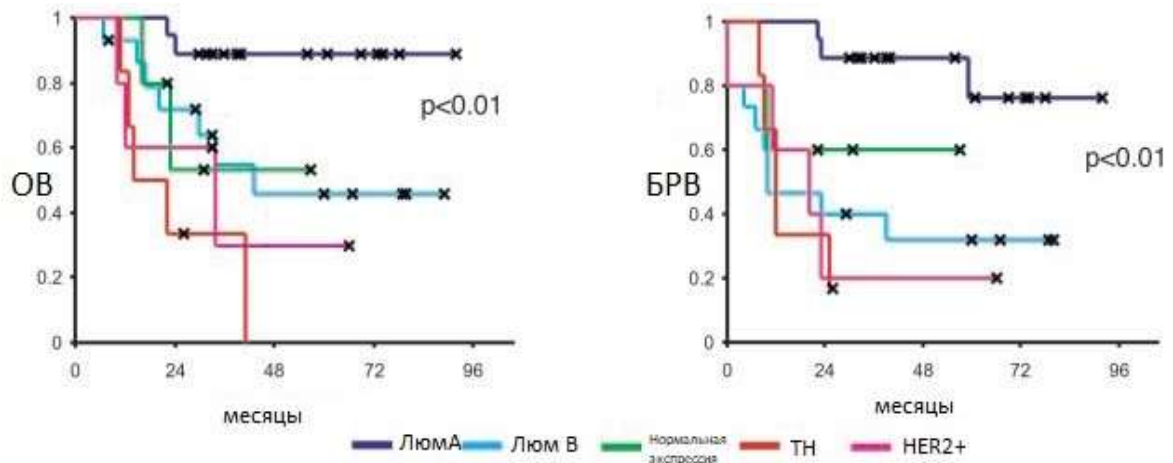


Рисунок 1 - ОВ и БРВ при различных подтипах РМЖ [15]

1.2. Определение понятия трижды негативного рака молочной железы

Трижды негативный РМЖ (ТН РМЖ) – понятие, предложенное Brenton и Carey в 2005 году, исходя из названия, определяется как подтип РМЖ с отсутствием экспрессии ЭР, ПР и HER2 [18]. Эта группа опухолей относится по классификации St.Gallen к базальноподобным опухолям, однако эти понятия не являются взаимозаменяемыми.

Так, проведенный мультигенный анализ PAM50 Prat et al. в 2013г продемонстрировал, что среди базальноподобных опухолей РМЖ только 68,5% являются трижды негативными [19]. До 18,2% представляют собой опухоли с экспрессией гормональных рецепторов, 10,6% - HER2-положительные, 2,7% - трижды позитивные. В свою очередь, среди трижды негативных опухолей, базальноподобный подтип занимает 78,6%, 7,8% - HER2-положительный, остальное приходится на долю люминальных подтипов и подтипов с нормальной экспрессией рецепторов (рис. 2).

Тем не менее, в рутинной клинической практике не принято проводить мультигенный анализ, традиционно оценка рецепторного статуса опухоли оценивается по результатам иммуногистохимического исследования, которое дополняется FISH/SISH/CISH-исследованием при неясном статусе HER2. Таким образом, исходя из принятого стандарта обследования все опухоли в отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2 относят к одной большой

подгруппе опухолей с единым названием «опухоли с трижды негативным фенотипом»



Рисунок 2 - Распределение молекулярных подтипов среди ТН и базально-подобного РМЖ [19]

1.3. Современная молекулярная классификация трижды негативного рака молочной железы

ТН РМЖ представляет собой гетерогенное заболевание, объединяя несколько разных подгрупп опухолей. Изначальное понимание гетерогенности ТНРМЖ исходит из того, что различные опухоли объединены в эту группу не по наличию какого-либо признака (как, например, HER2-позитивные опухоли), а по отсутствию экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2.

Впервые классификация ТНРМЖ была представлена Lehmann et al. в 2011г (система Vanderbilt) [20]. Авторы предложили разделение на 6 молекулярных подтипов, основываясь на генетическом анализе 587 опухолей молочных желез. Два подтипа относились к базально-подобным (BL1 и BL2). Они характеризовались интенсификацией клеточного цикла и пролиферации, а также активацией сигнальных путей. Такие изменения были следствием экспрессии генов, ассоциированных с пролиферацией: AURKA, AURKB, CENPA, CENPF, VUB1, TTK и др. Подтип BL1 также отличался ускоренным ответом опухоли на повреждение ДНК и активацией соответствующих генов (ATR/BRCA).

Экспрессия Ki67 также была достоверно выше у базально-подобных подтипов по сравнению с остальными (70% vs 42%, $p < 0,05$). По предположению авторов, такие опухоли должны обладать наибольшей чувствительностью к цитотоксической терапии. И действительно, при сравнении достижения полной патоморфологической регрессии (pCR) у 130 пациенток с ТНPMЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию, было показано, что те из них, чьи опухоли соответствовали базально-подобным подтипам имели уровень pCR 52%, тогда как пациентки с мезенхимальными опухолями – 31%, а пациентки с экспрессией андрогенов – 10% ($p = 0,043$) [21]. Подтип BL2 характеризовался активацией генов, отвечающих за сигнальные пути факторов роста (EGF, NGF, MET, Wnt/ β -катенин), а также активацией гликолиза и глюконеогенеза.

Иммуномодуляторный (IM) подтип характеризуется большим количеством иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, а также активацией сигнальных путей в иммунных клетках (TH1/TH2, NK, BCR, DC) и сигнальных путей, ассоциированных с цитокинами. Также в таких опухолях активированы процессы антигенного процессинга и презентации, а также основные пути передачи сигнала (NF κ B, TNF, JAK/STAT). Мезенхимальный (M) и мезенхимальный подтип с характеристиками стволовых клеток (MSL) характеризуется активацией сигнальных путей, ассоциированных с миграцией опухолевых клеток. К таким сигнальным путям относятся пути Wnt, ALK, TGF- β . Помимо этого, подтип MSL часто характеризуется наличием сигнальных путей, связанных с факторами роста: EGFR, PDGF, ERK1/2, но, при этом, низким уровнем генов пролиферации. Низкая экспрессия клаудинов 3, 4 и 7 также свойственна подтипу MSL.

Последний, LAR-подтип, характеризуется высокой экспрессией рецепторов андрогенов. Несмотря на, казалось бы, очевидную мишень терапии, в исследованиях по использованию антиандрогенов (например, бикалутамида) при AR-позитивном ТНPMЖ не было продемонстрировано эффективности данного подхода [22].

Еще одна система (Baylog), предложенная в 2014г, разделила ТН PMЖ на 4 подтипа: LAR-подтип, комплементарный LAR-подтипу в системе Vanderbildt,

мезенхимальный (MES) подтип, соответствующий MSL и M- подтипам [23]. Базально-подобный с иммуносупрессией и базально-подобный с иммунной активацией не имели прямого соотношения с подтипами системы Vanderbildt, а были распределены в зависимости от уровня экспрессии 80 генов в панели.

Французская классификация 2015 года подразумевает 3 основных подтипа: LAR (C1), базально-подобный с низким иммунным ответом (C2) и базально-подобный с высоким иммунным ответом (C3) [24]. Последняя группа имела наилучший прогноз по сравнению с остальными.

На сегодняшний день широко распространено деление ТН РМЖ на 4 подтипа: базально-подобный (B), иммуномодуляторный (IM), с экспрессией андрогенов (LAR) и мезенхимальный (M), характеристики которых представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики основных молекулярно-генетических подтипов ТН РМЖ

	B	IM	LAR	M
5-летняя БРВ	84%	94%	88%	79%
Мутации	TP53 77%	TP53 81%	TP53 61% Активация PI3K/AKT 70%	-
Хромосомная нестабильность	Высокая	Высокая	Низкая	Средняя
Возможные опции лечения	Интенсификация ХТ, препараты платины	ИТ	ЭТ	Ингибиторы STAT3

В настоящий момент в рутинной клинической практике вышеперечисленные классификации не имеют широкого применения в связи с отсутствием влияния на тактику лечения при раннем и местно-распространенном РМЖ. Тем не менее, при выборе тактики лечения пациенток с метастатическим

ТН РМЖ необходимо определение экспрессии PD-L1 и, при наличии – назначение иммунотерапии [25]. Определение рецепторов андрогенов возможно для назначения антиандрогенной терапии, однако не является стандартным.

1.4. Клинико-морфологические особенности трижды негативного рака молочной железы

Несмотря на явную гетерогенность ТН РМЖ, популяционные исследования позволили выделить некоторые характеристики, наиболее свойственные подтипу.

Так, ТН РМЖ чаще диагностируется у молодых пациенток [26-28]. Медиана возраста установки диагноза для ТН РМЖ составляет 54 года, тогда как для остальных подтипов – 60 лет. Среди пациенток с установленным диагнозом ТН РМЖ пациентки младше 40 лет составляют 12,2%, среди других подгрупп – 5,7% ($p < 0,001$). Этнически пациентки чаще представлены латиноамериканской или негроидной расой [26].

Для ТН РМЖ характерно выявление опухоли на более поздней стадии в связи с интенсивными темпами роста опухоли, большее вовлечение регионарных лимфоузлов наряду с HER2-положительными опухолями по сравнению с люминальными подтипами [29].

Морфологически опухоли чаще всего представляют собой карциномы неспецифического типа высокой степени злокачественности с высоким митотическим индексом, наличием зон некроза, зон склероза, наличием лимфоцитарных инфильтратов. Так же может встречаться плоскоклеточная метаплазия. Другие часто встречающиеся среди ТН РМЖ гистологические подтипы это метапластическая, медуллярная, апокринная карциномы. Наиболее редко встречающимися подтипами являются муцинозный, дольковый, тубулярный и секреторный гистологические подтипы [30-33]. Среди ТН подтипа наиболее часто отмечается наличие мутаций в генах BRCA1/2 [34].

Для трижды негативных опухолей также характерна более высокая химиочувствительность по сравнению с люминальными подтипами, где большего эффекта достигает гормонотерапия [35-37].

Для ТН РМЖ также характерны особые паттерны метастазирования. Так, в анализе Smid et al. было продемонстрировано, что 57,1% всех метастатических поражений головного мозга на фоне РМЖ было ассоциировано именно с трижды негативным фенотипом опухоли [38]. Другими характерными локализациями метастазирования являются легкие и печень, а наименее характерными – кости.

Анализ Dent et al. также позволил выявить следующие особенности течения ТН РМЖ: слабое соотношение между размером опухоли и вовлечением регионарных лимфоузлов, пиковое время рецидива 1-3 года от момента постановки диагноза, снижение 5-летней общей выживаемости по сравнению с другими подтипами [39]. Кроме того, для ТН РМЖ, в отличие от других подтипов не было характерно поэтапное выявление сначала локального, а затем отдалённого прогрессирования и, в свою очередь, локальное прогрессирование не являлось предвестником отдаленных метастазов.

В работе Л.Г.Жуковой было проведено изучение особенностей ТН РМЖ в российской популяции [40]. Частота встречаемости этого подтипа составила 18,5% среди всего РМЖ. В анализе отмечено, что для ТН РМЖ был характерен набор признаков, ассоциированных с агрессивным течением заболевания: 3 степень злокачественности, высокий Ki67, быстрое прогрессирование заболевания. Также отмечалось более частая встречаемость этого подтипа среди пациенток младше 35 лет. 5-летняя ОВ составляла 73,6%, 5-летняя БРВ – 70,6%, что было ниже, чем аналогичные показатели среди других подтипов РМЖ. ($p < 0,001$). Таким образом, популяционные особенности ТН РМЖ в РФ существенно не отличаются от мировых.

1.5. Место неoadьюватной терапии в терапии трижды негативного рака молочной железы

Ввиду отсутствия мишеней для проведения таргетной терапии, опцией выбора в системном лечении ТН РМЖ остается химиотерапия. Согласно российским и международным рекомендациям, лечение место-распространённого РМЖ должно начинаться с системной химиотерапии с целью уменьшения размеров опухоли и достижения операбельного состояния [41-43].

Вопрос использования химиотерапии на первом этапе при раннем раке молочной железы остается спорным. С одной стороны, остается вероятность прогрессирования на фоне проведения НАХТ. С другой стороны, ТН РМЖ является высоко химиочувствительной опухолью и риск прогрессирования на фоне проведения НАХТ очень мал [44]. Более того, проведение на первом этапе химиотерапии повышает вероятность проведения органосохранных операций на 14% и улучшения косметического результата [45]. Кроме того, использование НАХТ позволяет *in vivo* оценить чувствительность опухоли к той или иной терапии и затем, в совокупности с результатами планового гистологического исследования после проведения оперативного вмешательства, принять решение о назначении в случае необходимости адъювантной химиотерапии.

Было проведено несколько мета-анализов, которые сравнивали проведение неоадъювантной и адъювантной терапии и отдаленные результаты лечения после использования этих двух подходов.

Первый подобный анализ был опубликован в 2005 году и включал в себя 3946 пациентов, которые в соотношении 1:1 получали либо адъювантную, либо неоадъювантную химиотерапию или эндокринотерапию по поводу раннего или местно-распространенного рака молочной железы [46]. В анализе было показано, что риск смерти, прогрессирования и появления отдаленных метастазов не отличался в двух подгруппах. Тем не менее, риск локорегионарного прогрессирования достоверно был выше в группе пациентов, получивших неоадъювантное системное лечение: ОР=1,22, $p=0,15$. Стоит отметить, что 3 исследования из данного метаанализа, которые внесли наибольший вклад в полученный результат, допускали использование радикальной лучевой терапии и отсутствие проведения оперативного вмешательства, что на сегодняшний день не является стандартным подходом. Более того, включенные в мета-анализ исследования проводились с 1985 по 1995 и включали в себя режимы, которые на настоящий момент не являются стандартными.

Ещё одно исследование, опубликованное в 2010 году, включало 493 пациентки только с ТН РМЖ I-III стадий [47]. 51% пациенток получал

адьювантную ХТ, 31% - НАХТ и 18% не получали лечение или данные по пациенткам не были до конца установлены. Несмотря на полученные достоверные различия в пользу адьювантной химиотерапии (снижение риска смерти на 51%), авторы отмечают, что исследование носило ретроспективный характер и включало пациентов в том числе и не с до конца проясненным анализом. Более того, кривые выживаемости, иллюстрирующие данное исследование, практически не отличаются у пациентов, получавших НАХТ и не получавших терапию вовсе, что заставляет сомневаться и во всех остальных полученных данных.

Ретроспективный анализ 2012 года, включавший схожую группу больных (всего 385 пациентов) продемонстрировал различия в общей выживаемости с пользу пациентов, получавших НАХТ ($OR=0,51$, $p=0,007$) [48]. Авторы подчеркивают, что подобные различия были достигнуты только у той когорты пациентов, у которой после завершения НАХТ был достигнут полный лечебный патоморфоз опухоли.

Попытка связать отдаленные результаты лечения в зависимости от мутационного статуса также не принесла существенных результатов: какую бы терапию не получала пациентка и вне зависимости от наличия у неё мутации в генах BRCA1/2 не было существенных различий в общей и безрецидивной выживаемости [49].

Самый большой анализ, включавший в себя 19151 пациенток, был опубликован в 2019 году [50]. В этом исследовании все пациентки имели установленный диагноз ТН РМЖ II-III стадий, по поводу которого получали лечение с 2010 по 2013гг. Большая часть пациенток (70,6%) получили адьювантную химиотерапию, тогда как НАХТ - только 29,4%. Авторы отмечают, что за время проведения исследования доля пациентов, получающих НАХТ возросла с 27,8% до 31,2% ($p=0,0002$). Стоит подчеркнуть, что в этом анализе среди пациенток, получивших адьювантную химиотерапию только 16,5% имели III стадию заболевания, тогда как среди пациенток, получивших НАХТ практически в 2 раза больше – 31,6%. В результате 5-летняя ОВ достоверно выше

была в группе, получавшей АХТ: 76,8% против 73,4% ($p < 0,0001$). Также в этом исследовании было продемонстрировано, что пациенты, достигшие полной патоморфологической регрессии опухоли после проведения НАХТ имели достоверно лучшие отдаленные результаты, чем пациенты, не достигшие pCR.

В связи с противоречивыми данными, полученными в перечисленных анализах, на сегодняшний день не существует единых для всех подтипов рекомендаций по предпочтительному использованию адъювантной или неоадъювантной терапии в случае раннего РМЖ. Общепринятым является использование АХТ при I стадии РМЖ. Для агрессивных подтипов РМЖ (ТН и HER2+) предпочтительным является использование НАХТ на первом этапе даже для раннего рака [41-43].

1.6. Полный лечебный патоморфоз как суррогатный маркёр эффективности неоадъювантной химиотерапии

Эффективность проводимого лечения нуждается в постоянной оценке. Так, в течение проводимой неоадъювантной химиотерапии перед каждым курсом проводится клиническая оценка ответа на терапию путём физикального осмотра, а каждые 2-3 курса – инструментальная оценка (УЗИ, МРТ). Тем не менее, наиболее точным инструментом для оценки ответа опухоли на терапию является гистологическое исследование послеоперационного материала с целью определения степени лечебного патоморфоза в опухоли.

Полный лечебный патоморфоз (pCR) по определению FDA оценивается как отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах после завершения неоадъювантной химиотерапии [3]. pCR, согласно тому же документу, является рекомендуемой конечной точкой при оценке неоадъювантных режимов в лечении РМЖ.

Существует множество систем оценки pCR. Наиболее распространенные и используемые из них представлены в виде таблиц ниже (таблицы 2-4).

Таблица 2 - Оценка лечебного патоморфоза по Лушникову

Степень патоморфоза	Определение
I	дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток
II	появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток
III	обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки
IV	отсутствие опухолевых элементов

Таблица 3 - Оценка лечебного патоморфоза по Лавниковой

Степень патоморфоза	Определение
I	более 50% опухолевой паренхимы сохранено
II	сохранено 20–50% опухолевой паренхимы
III	до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов
IV	полное отсутствие опухолевой паренхимы

Таблица - 4 Оценка лечебного патоморфоза по Miller-Payne

Степень патоморфоза	Определение
I	малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа
II	незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой
III	сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%

IV	на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток
V	опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах

В РФ наиболее часто используемыми системами долгое время были системы оценки по Лушникову и Лавниковой, а в Европе – по Miller-Payne [51-53]. Ещё одна широко используемая система в США, не получившая, однако, широкого распространения в РФ – система RDBN [54]. Эта система интересна тем, что учитывает не только наличие и объем остаточной опухоли (как первичной, так и в регионарных лимфоузлах), но и степень злокачественности остаточной опухоли.

На сегодняшний момент общепринятой международной системой оценки полного лечебного патоморфоза является система RCB [55]. Оценка эффективности лечения по системе RCB производится с учетом параметров остаточной первичной опухоли (наличие остаточной опухоли, клеточность, % компонентов *in situ*), а также регионарных лимфоузлов (количество пораженных лимфоузлов и размер наибольшего метастаза) в миллиметрах. В дальнейшем после калькуляции подсчитывается показатель residual cancer burden (RCB, объем остаточной опухоли), и затем опухоль распределяется в один из подклассов (RCB-0, RCB-I, RCB-II, RCB-III). Эти классы не имеют прямого соотношения с описанными выше системами. Тем не менее, RCB-0 определяется как полное отсутствие инвазивного компонента в опухоли, а RCB-I-III определяется как наличие остаточной опухоли с возрастанием её объема с ростом индекса (I-III). Оценка по системе RCB представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Оценка лечебного патоморфоза по системе RCB

Степень патоморфоза	Расчётный показатель	Определение
RCB-0	0	Отсутствие инвазивного компонента в опухоли
RCB-I	$\leq 1,36$	Малый объем остаточной опухоли
RCB-II	1,36-3,28	Умеренный объем остаточной опухоли
RCB-III	$> 3,28$	Значительный объем остаточной опухоли

Важнейшим этапом на пути адекватной оценки pCR является маркировка опухоли и регионарных лимфоузлов перед началом лекарственного лечения (предпочтительно – в момент взятия биопсийного материала для гистологического исследования) [42-44]. Маркировка опухоли ± регионарных лимфоузлов позволяет не только проводить рентгенологический мониторинг опухоли в процессе лечения, обеспечить четкую навигацию и планирование хирургического этапа, но и адекватно оценить патоморфоз опухоли и сравнить данные с ранее полученными результатами биопсии. Маркировка опухоли крайне необходима для поиска резидуальной опухоли и оценки остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB; при отсутствии видимых при микроскопическом исследовании опухолевых клеток клипирование опухолевого ложа позволяет с максимальной точностью высказаться о достижении полной патоморфологической регрессии, поскольку установка клипсы производится непосредственно в ткань опухоли. Поэтому маркировка опухоли рентгеноконтрастными клипсами/метками одобрена мировыми онкологическими сообществами и является обязательным этапом неoadьювантного алгоритма во всем мире [56-59].

В 2014 году значение pCR как независимого предиктора БСВ было продемонстрировано в исследовании EORTC10994 [60]. В это исследование было включено 1212 пациентов, у которых после проведения НАХТ были доступны данные о pCR. По результатам проведенного анализа вне зависимости от подтипа опухоли достижение pCR значимо коррелировало с увеличением БСВ (HR=0,4, $p<0,001$) и ОВ (HR=0,32, $p<0,001$).

В том же году был опубликован крупный мета-анализ объединенной группы STCNeoBC, где полный лечебный патоморфоз продемонстрировал свою значимость как суррогатный маркер эффективности проведенной неoadъюватной химиотерапии наиболее ярко [2]. Этот мета-анализ включал в себя 11955 пациентов из 12 исследований. Все пациенты получили неoadъюватную химиотерапию, а затем оперативное лечение, после которого была проведена оценка лекарственного патоморфоза. Также были прослежены отдаленные результаты лечения (общая и безрецидивная выживаемость).

Наиболее часто pCR достигали пациентки с HER2+HR- опухолями, получившие системное лечение с включением трастузумаба (50,3%). Следом за этой группой расположились пациентки с ТН РМЖ – 33,6%. Реже всего pCR удавалось достичь у пациенток с люминальными HER2-негативными опухолями низкой степени злокачественности – 7,5%. Это объясняется низкой чувствительностью этого подтипа опухолей к ХТ.

Важно, что при изучении отдаленных результатов лечения было продемонстрировано, что достижение pCR у наиболее чувствительных к ХТ – нелюминальных – подтипах РМЖ было достоверно ассоциировано с увеличением бессобытийной выживаемости (БСВ). Результаты представлены на рисунке 3.

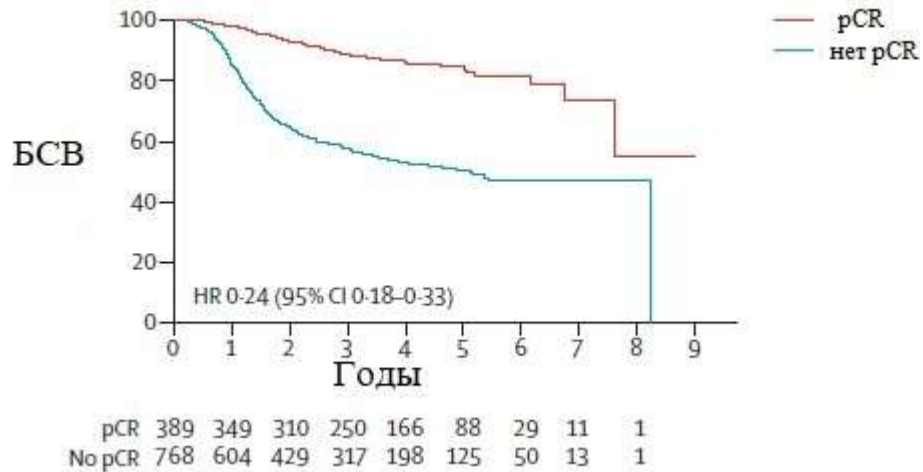


Рисунок 3 - БСВ для пациентов с ТН РМЖ в зависимости от достижения pCR

При подгрупповом анализе значимости pCR именно для ТН РМЖ в другом исследовании было продемонстрировано, что достижение pCR практически уравнивает ОВ пациентов с ТН РМЖ и ОВ для других подтипов, тогда как наличие резидуальной опухоли достоверно снижает общую выживаемость пациентов с ТН РМЖ по сравнению с другими подтипами (рисунок 4) [61].

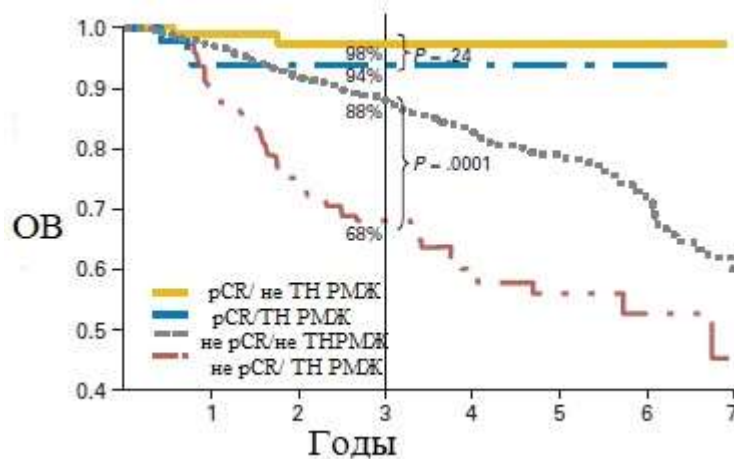


Рисунок 4 - Общая выживаемость у пациентов с ТН РМЖ и у пациентов с другими подтипами РМЖ в зависимости от достижения pCR.

В связи с полученными результатами в этих исследованиях проводился анализ с целью подбора наиболее оптимальной системы оценки pCR, которая

позволила бы наиболее точно прогнозировать выживаемость пациентов в зависимости от достижения pCR.

Прежде всего, стоит отметить, что оценка лечебного патоморфоза в регионарных лимфоузлах (а не только в первичной опухоли) является признанным стандартом и должна проводиться у всех пациенток [62]. Так, было показано, что достижение pCR в регионарных лимфоузлах позволяет с прогностической точки зрения приравнять таких пациенток к тем, кто вовсе не имел поражения регионарных лимфоузлов на момент установки диагноза [63].

Что касается ценности различных систем оценки pCR, то проведенный Choi с соавт. анализ семи различных способов оценки pCR показал, что только система RCB имела значимую корреляцию как с ОБ, так и с выживаемостью без отдаленных метастазов (ВБОМ) вне зависимости от подтипа опухоли [64]. Интересно, что по результатам исследования все семь систем имели предсказательное значение как для ОБ, так и для ВБОМ относительно трижды негативного рака молочной железы. Система RDBM имела прогностическое значение для всех подтипов, но только относительно ВБОМ.

Таким образом, на сегодняшний день оценка pCR является важнейшим прогностическим маркером, особенно относительно ТН РМЖ. Используемые в настоящий момент системы оценки учитывают не только ответ первичной опухоли, но и очагов в регионарных лимфоузлах. Степень ответа опухоли на лечение позволяет не только оценить эффективность НАХТ, но и спланировать последующую адъювантную терапию.

1.7. Изученные режимы неоадъювантной терапии ТН РМЖ

Химиотерапия на данный момент является основным видом системной терапии трижды негативного рака молочной железы в связи с отсутствием гормональной и HER2 экспрессии в опухоли.

Проведение НАХТ позволяет не только уменьшить размеры опухоли с целью последующей оптимизации оперативного лечения, но и оценить чувствительность опухоли к выбранному режиму ХТ *in vivo*. Основной целью изучаемых в настоящий момент режимов НАХТ, в особенности, относительно ТН

РМЖ, является достижение pCR. Большая часть используемых на сегодня режимов была изучена в рамках адъювантной терапии. Тем не менее, учитывая данные о том, что не было получено достоверных различий в использовании НАХТ и АХТ, эти схемы на сегодняшний день используются и в неоадъювантном режиме.

Основным используемым и рекомендуемым режимом НАХТ остается химиотерапия на основе антрациклинов, циклофосфамида и таксанов [41-43]. Чаще всего используется последовательное использование препаратов: 4 курса ХТ в режиме АС/ЕС 1 раз в 3 недели (или 2 недели при выборе dose-dense стратегии), далее 12 курсов паклитаксела в еженедельном режиме или 4 курса доцетаксела 1 раз в 3 недели.

Основу использования именно такого режима заложил мета-анализ, опубликованный в 2012 году в Lancet [65]. В анализ входили 23 рандомизированных исследования и были проанализированы результаты лечения 100,000 женщин. В рамках анализа было проведено несколько сравнительных исследований.

Прежде всего, в исследовании было показано, что использование химиотерапии (CMF или АС) лучше, чем отсутствие химиотерапии вовсе. Более подробный данные по этому сравнительному анализу представлены в таблице 6. Данные представлены после 10-летнего наблюдения. Для всех сравнений $p < 0,05$.

Таблица 6 - Выживаемость пациентов при отсутствии ХТ и использовании различных режимов.

	CMF против отсутствия ХТ		АС против отсутствия ХТ	
	CMF	Нет ХТ	АС	Нет ХТ
Риск прогрессирования	29,6%	39,8%	39,4%	47,4%
Риск смерти от РМЖ	21,5%	27,6%	29,3%	35,8%

Риск смерти от любых причин	26,0%	30,7%	34,6%	39,6%
-----------------------------	-------	-------	-------	-------

Таким образом, было показано, что использование химиотерапии намного превосходит её отсутствие при анализе всей популяции, вне зависимости от используемого режима (CMF или AC) ХТ.

Также в мета-анализе было продемонстрировано, что антрациклин-содержащие режимы (AC или EC) превосходят широко использовавшийся в то время безантрациклиновый режим CMF. Преимущество было показано как с точки зрения риска смерти от РМЖ (24,1% vs 21%, $p=0,00001$), риска прогрессирования (33,8% vs 31,2%, $p=0,003$) и риска смерти от любых причин (27,1% vs 23,2%, $p=0,0002$), все показатели подсчитаны после 10 лет наблюдений. Стоит отметить, что такое преимущество было продемонстрировано только для пациентов, получающих высокие дозы антрациклин-содержащей терапии. Для пациентов, получавших стандартные режимы (4AC или 4EC) не было продемонстрировано разницы ни для одного из вышеперечисленных показателей.

В исследовании было впервые показано, что добавление таксанов позволяет увеличить как канцер-специфическую, так и общую выживаемость: при 8-летнем наблюдении на 2,8% и 3,2%, соответственно ($p<0,0005$). При подгрупповом анализе во всех группах было продемонстрировано преимущество от назначения таксанов вместе или последовательно с антрациклинами по сравнению с терапией только антрациклинами (HR 0,872 при расчете на всю группу).

Оптимальный режим дозирования таксанов был изучен J.Sparano et al. в исследовании ESOГ 1199 [66]. В исследование были включены 4950 пациенток с операбельным РМЖ с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или без признаков метастазов в регионарных лимфоузлах, но высоким риском прогрессирования. После проведения оперативного вмешательства пациенткам предлагалась АХТ по схеме 4AC + один из режимов таксанов. Режимы

представлены в таблице 7. ЛТ и ЭТ были предложены пациентам после завершения АХТ согласно существующим на тот момент рекомендациям.

Таблица 7 - Исследуемые режимы таксанов в исследовании ECOG 1199.

№	Препарат	Кратность введения	Число курсов	Доза
1	Доцетаксел	1 раз в 3 недели	4	100 мг/м ²
2	Доцетаксел	Еженедельно	12	35 мг/м ²
3	Паклитаксел	1 раз в 3 недели	4	175 мг/м ²
4	Паклитаксел	Еженедельно	12	80 мг/м ²

При анализе ВБП и ОВ было показано, что назначение паклитаксела в еженедельном режиме достоверно увеличивает эти показатели по сравнению с назначением паклитаксела раз в три недели. Такое же преимущество в отношении ВБП показало назначение доцетаксела раз в 3 недели. Еженедельное назначение доцетаксела не привело к значимым улучшениям. Более подробные данные представлены на рисунках 5-6.

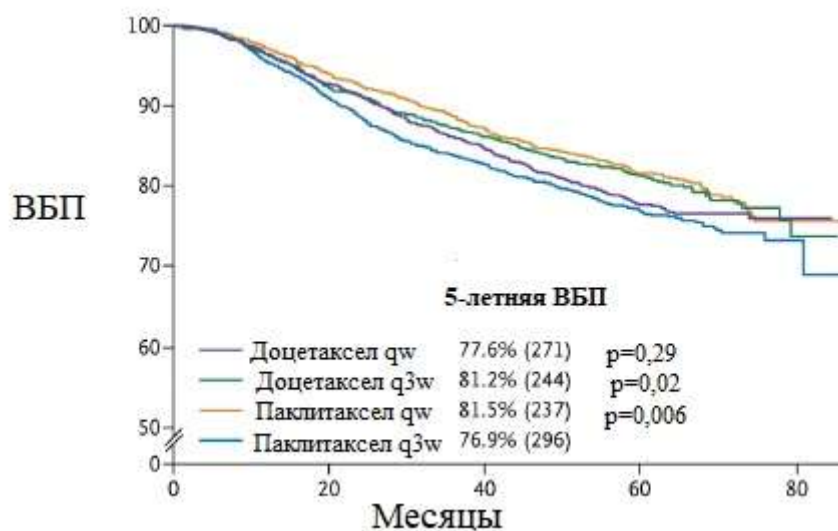


Рисунок 5 - ВБП в зависимости от режима назначения таксанов. Р по сравнению с контрольной группой (паклитаксел раз в 3 недели)

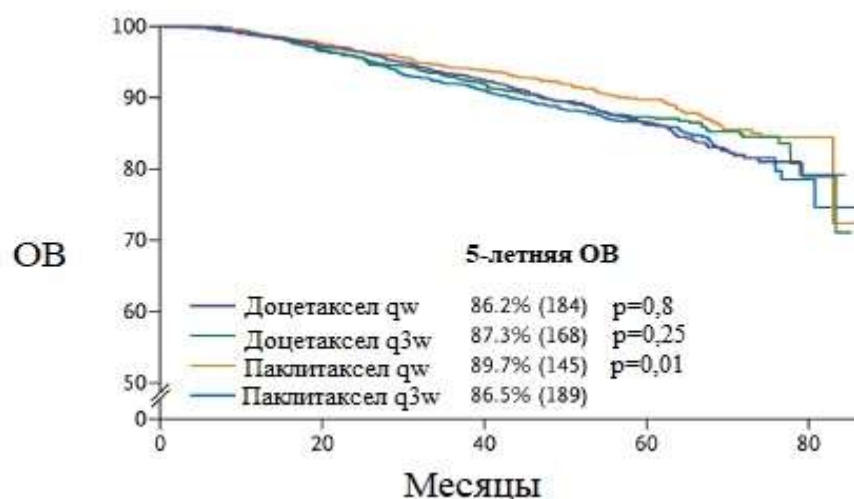


Рисунок 6 - ОВ в зависимости от режима назначения таксанов. Р по сравнению с контрольной группой (паклитаксел раз в 3 недели)

Ещё одна стратегия использования таксанов – совместно с антрациклинами – была изучена в исследовании BCIRG005 [67]. В этом исследовании 3298 пациенток были рандомизированы в 2 группы: первая получала 4 курса АС, далее 4 курса доцетаксела q3w, а вторая группа – 6 курсов ХТ в режиме ТАС (совместное использование доксорубицина, циклофосфамида, доцетаксела). После 10 лет наблюдений ВВП не отличалась в двух группах: 66,5% vs 66,3%, $p=0,749$. ОВ также не отличалась: 79,9% vs 78,9%, $p=0,506$. При этом, режим был ассоциирован с достоверно более частым развитием фебрильной нейтропении (8% vs 17%, $p=0,0001$). Таким образом, на сегодняшний момент режим ТАС несмотря на свою эффективность не является стандартным, однако находит своё применение на фоне г-КСФ профилактики в некоторых учреждениях.

Таким образом, оптимальной тактикой назначения таксанов при последовательном использовании с антрациклинами является назначение паклитаксела в еженедельном режиме или доцетаксела раз в три недели.

Несколько проведенных мета-анализов подтвердили рациональность использования dose dense (дозоуплотнённых, один раз в 2 недели на фоне г-КСФ профилактики) режимов. Так, в мета-анализе Vonilla et al были изучены результаты 10 рандомизированных исследований III фазы [68]. Три из этих

исследований, куда входили 3337 пациенток, получивших АХТ или НАХТ по поводу РМЖ, напрямую сравнивали одинаковые режимы ХТ в обычном и дозоуплотнённом режимах. Было показано, что dose dense режимы имеют преимущество как с точки зрения общей выживаемости ($p=0,03$), так и с точки зрения выживаемости без прогрессирования ($p=0,005$). Стоит отметить, что в двух из этих исследований выигрыш в ВБП имели только те пациенты, чьи опухоли не экспрессировали рецепторы к эстрогену или прогестерону ($HR=0,71$).

Ещё один мета-анализ, посвященный dose dense режимам был опубликован Petrelli et al. в 2015 году и включал в себя 8 рандомизированных исследований с 17188 пациентами [69]. При анализе ОВ статистически значимое преимущество было продемонстрировано для пациентов, получавших dose dense режимы ($p=0,0001$). При анализе 6 исследований, в которых были доступны данные по экспрессии РЭ и РП было показано, что преимущество достигалось только у пациентов с отрицательным статусом этих рецепторов ($p=0,002$ для HR- группы, $p=0,25$ для HR+ группы). ВБП также значительно увеличивалась при назначении дозоуплотнённых схем ($p<0,0001$).

Большое количество исследований посвящено исследованию влияния препаратов платины на достижение полной патоморфологической регрессии и, в дальнейшем на выживаемость пациентов с ТН РМЖ. На данный момент добавление препаратов платины не является стандартной опцией лечения для всех пациентов. Тем не менее, опубликованные к настоящему времени данные дают основания предполагать, что такие режимы могут значимо улучшить результаты лечения пациентов с ТН РМЖ.

Мета-анализ Petrelli et al. включал в себя 28 исследований (6 из них – рандомизированных), общее количество пациентов – 1598 [4]. По результатам анализа добавление препаратов платины позволило увеличить достижение pCR с 32 до 48% ($p<0,0001$).

В мета-анализ Poggio et al., опубликованном в 2018 году, было включено 9 рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 2109 [5]. Все пациенты получали НАХТ по поводу ТН РМЖ с дальнейшей оценкой pCR как

первичной конечной точки. Этот метаанализ интересен тем, что включал в себя наиболее обсуждаемые в дискуссиях по необходимости использования препаратов платины исследования: GEICAM 2006/03, GeparSixto, CALGB 40603, BrighTNess и др. В одном исследовании использовался цисплатин, в остальных – карбоплатин.

Результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты, получившие комбинации с включением препаратов платины значимо чаще достигали pCR по сравнению со стандартными режимами: 52,1% vs 37,0% ($p=0,019$). Для пяти исследований была доступна также оценка частоты объективных ответов (ЧОО) в двух группах. Здесь также преимущество было продемонстрировано в экспериментальной группе: 86,3% vs 76,1% ($p<0,001$). Оценка выживаемости была доступна для двух исследований, однако разницы ни в ОБ, ни в БСВ в этих исследованиях показано не было.

В одном из вышеперечисленных исследований (BrighTNess) изучалась роль не только препаратов платины, но и велипариба – PARP-ингибитора в НАХТ ТН РМЖ в сочетании с таксанами и препаратами платины [70]. Так же как препараты платины, PARP-ингибиторы демонстрируют эффективность относительно опухолей с дефицитом гомологичной рекомбинации и уже одобрены для использования среди пациентов с метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ [71,72]. Исследование же BrighTNess не показало преимуществ велипариба ни с точки зрения достижения pCR ($p=0,357$), ни с точки зрения клинической эффективности ($p=0,961$).

Опубликованный в 2019 году мета-анализ Pandy et al. [6] включал в себя 11 рандомизированных исследований с 2946 пациентами. Это исследование также показало преимущество препаратов платины с точки зрения достижения pCR: 40% vs 27% ($p<0,0001$).

Зачастую эффективность производных платины связывают с наличием мутации в генах BRCA1/2, поскольку, как было сказано выше, эффект этого класса лекарственных препаратов накладывается на дефект гомологичной рекомбинации. Отдельный мета-анализ Caramelo et al. [7] изучил влияние

препаратов платины на 808 пациентов (из них 159 – с BRCA-мутацией) в 7 рандомизированных исследованиях. Несмотря на отдельные поданализы во включенных исследованиях об эффективности препаратов платины при наличии мутации, различия по уровню достижения pCR хоть и были численно велики – 58,4% vs 50,7% – но не достигли статистических различий.

Ещё одно исследование, посвященное исключительно пациентам с HER2-РМЖ с мутацией в генах BRCA1/2 – INFORM– изучало роль цисплатина (75мг/м² 1 раз в 3 недели) по сравнению со стандартным режимом AC в НАХТ РМЖ [8]. Каждой пациентке проводили 4 курса химиотерапии, затем выполнялось оперативное вмешательство. Всего в анализ было включено 117 пациентов. Не было найдено достоверной разницы между двумя группами с точки зрения достижения RCB 0 или I: 33% в группе цисплатина и 46% в группе AC. Все виды токсичности соотносились с предыдущими исследованиями этих режимов.

Исследование Sharma et al. изучало режим доцетаксел 75мг/м² + карбоплатин AUC6, каждые 3 недели до 6 курсов в качестве неoadъювантного у пациенток с ТН РМЖ [9]. Всего было включено 190 пациенток со стадиями I-III. В исследовании было продемонстрировано достижение pCR у 55% пациенток. Более того, было отмечено достоверные отличия трёхлетней БРВ между пациентками, у которых удалось и не удалось достичь pCR: 90 % vs 66% (p=0,0001).

В отечественной литературе описано несколько собственных исследований II фазы, посвященных изучению новых режимов НАХТ для раннего и местнораспространенного ТН РМЖ.

Так, в работе Е.О. Игнатовой при раннем ТН РМЖ изучено использование трёхкомпонентного режима НАХТ, включающего цисплатин 30 мг/м², доксорубин 25 мг/м², паклитаксел 100 мг/м², еженедельно, 8 введений с поддержкой г-КСФ в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день [10]. В связи с необходимостью проведения полноценного объема системной терапии, всем пациенткам в адъювантном режиме было проведено 4 курса ХТ в режиме FAC. Всего в исследование было включена 41 пациентка. Авторами получена большая частота

достижения pCR среди прооперированных пациентов – 65%. Тем не менее, стоит отметить высокую частоту нежелательных явлений III-IV степени, которые требовали коррекцию режима терапии – у 70,7% пациенток. Анемия, потребовавшая трансфузии эритроцитарной взвеси, развилась у 4,8% пациенток. Одна пациентка умерла в связи с тромбоэмболией легочной артерии, что может и не иметь непосредственной связи с проводимым лечением. Двухлетняя БРВ составила 89,4%, двухлетняя ОВ – 95,1%.

Е.В. Глазкова с соавт. изучала трёхкомпонентный режим при местнораспространённом ТН РМЖ [11]. Режим включал в себя цисплатин 50 мг/м^2 , доксорубин 40 мг/м^2 , паклитаксел 160 мг/м^2 , еженедельно, 8 введений с поддержкой г-КСФ дни 2-6. Адьювантная терапия была представлена лучевой терапией. Суммарно в исследование было включено 80 пациенток. pCR среди всех прооперированных пациенток был достигнут у 64,5% пациентов. Двухлетняя БРВ составила 77,3%, ОВ – 91,0%. Самые частые нежелательные явления III-IV степени были представлены анемией (29,3%), нейтропенией (17,8%), периферической полинейропатией (4,9%).

В своей диссертационной работе М.А.Окружнова изучала 2 цисплатинсодержащих режимов НАХТ [12]. Первый режим включал в себя цисплатин 75 мг/м^2 и доксорубин 50 мг/м^2 , введение в 1 день каждые 3 недели (40 пациенток). Второй режим включал в себя цисплатин 75 мг/м^2 1 день, и паклитаксел 80 мг/м^2 дни 1,8,15, каждые 28 дней (35 пациенток). Оба режима включали в себя 6 курсов ХТ. Для режима, включающего доксорубин, частота достижения полных патоморфологических регрессий составила 40,0%. 2-годичная БРВ составила 63,4%, ОВ — 76,4%. Частота достижения pCR среди пациентов, получавших второй изучаемый режим ХТ, составила 48,6%. Пациенты, получавшие комбинацию с доксорубином чаще имели нежелательные явления, связанные подавлением костного мозга: у 30% развилась нейтропения III-IV степени, у 23,3% - анемия III-IV ст. Режим, содержащий паклитаксел, характеризовался умеренной гематологической токсичностью, однако часто наблюдалась периферическая полинейропатия (37,8%), также у 8,1% пациенток

отмечалась ототоксичность. Таким образом, режим на основе цисплатина и паклитаксела требует изучения на большей когорте больных с целью установления эффективности этой терапии.

Большое количество исследований сегодня проводится с целью оценки эффективности иммунотерапии (ИТ) при различных видах опухолей. Несмотря на то, что сам по себе РМЖ не является иммуногенной опухолью, именно ТН РМЖ (а конкретно – иммуномодуляторный подтип по Lehmann) демонстрирует потенциал чувствительности к иммунотерапии [19]. Эффективность ИТ для метастатического ТН РМЖ была доказана в исследовании Impassion130, по результатам которого атезолизумаб, ингибитор PD-L₁, в комбинации с наб-паклитакселом стал стандартной опцией первой линии лечения пациентов с ТН РМЖ с экспрессией PD-L₁[25]. Рандомизированное исследование Keynote-522 изучало роль ингибитора PD₁, пембролизумаба в комбинации со стандартной терапией (4 курса АС + 12 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина) у пациентов с ранним и местно-распространенным ТН РМЖ [73]. По результатам исследования, вне зависимости от экспрессии PD-L₁, пациенты, получавшие комбинацию с ИТ достигали pCR в 64,8% случаев, а контрольная группа – в 51,2% случаев (p<0,001). Несмотря на эффективность такой терапии, её стоимость и необходимость в более тщательном отборе больных, чувствительных к ИТ, не позволяет пока использовать её как стандартное лечение.

Таким образом, на сегодняшний день, стандартным режимом НАХТ является назначение 4 курсов ХТ в режиме АС/ЕС + 12 курсов еженедельного паклитаксела (или 4 курса доцетаксела 1 раз в 3 недели). Назначение препаратов платины остается на усмотрение лечащего врача и рассматривается в каждой ситуации отдельно. На данный момент проводятся дальнейшее изучение режимов на основе препаратов платины. Иммунотерапия, несмотря на продемонстрированную эффективность, не является стандартной опцией лечения.

1.8. Предикивные и прогностические факторы ТН РМЖ

Ввиду прогностической важности достижения pCR, продемонстрированной выше, факторы-предикторы достижения полной патоморфологической регрессии

активно изучаются. Отдельных анализов по факторам-предикторам именно для ТН РМЖ опубликовано не так много. Известно, что сам по себе трижды негативный подтип опухоли уже является важнейшим предиктором достижения pCR [74-76].

К другим важным предиктивным факторам относятся те характеристики, которые свидетельствуют об агрессивности опухоли, т.е. о её высокой пролиферативной активности (что также часто ассоциировано с ТН фенотипом): высокая степень злокачественности, высокий уровень Ki67 [74,76]. Попытка выявить предиктивную роль ИМТ не принесла значимых результатов [77]. Среди клинических предиктивных факторов также стоит отметить значимость возраста пациентки до начала лечения. Так, в анализе Chou et al. пациенты старше 50 лет значимо реже достигали pCR по сравнению с более молодыми пациентками: 14,3% vs 5,8% ($p=0.031$) [78]. Анализ предиктивных факторов в исследовании GeparTrio выявил высокую предиктивную значимость более молодого возраста (до 40 лет): 31,0% vs 18,2%, $p<0,0001$, меньшего размера опухоли (T1-3 по сравнению с T4): 21,7% vs 12%, $p=0,002$, гистологического подтипа опухоли (протоковый vs дольковый): 22,2% vs 9,4%, $p<0,0001$, и высокой степени злокачественности опухоли: 28,1% vs 13,0%, $p<0,0001$ [76].

Основным фактором, ассоциированным с прогнозом для пациенток с ранним и местно-распространенным ТН РМЖ является достижение pCR, как было описано выше. Важным является не только наличие остаточной опухоли, но и её характеристики, такие как уровень Ki67 или наличие лимфоваскулярной инвазии [79-80].

Возраст пациенток на момент установления диагноза также был изучен как прогностический признак. В работе И.В. Колядиной при анализе 1036 пациенток возраст младше 40 лет был достоверно ассоциирован с большим риском прогрессирования по сравнению с группой старше 50 лет (30% vs 19%, $p=0,05$) [81]. Безрецидивная выживаемость после 3, 5, 10 и 15 лет наблюдений достоверно ($p=0,007$) различалась в пользу пациенток старше 50 лет по сравнению с более молодой группой пациенток. При изолированном анализе только пациенток ТН

РМЖ (n=1489) в работе Qiu et al. не было показано прогностической значимости возраста (младше или старше 60 лет) [82].

В работах Kaplan et al. и Königsberg et al. были проанализированы клинические характеристики и прогноз у пациентов разных возрастных групп [83]. Несмотря на то, что в обоих исследованиях было показано, что пациенты старшего возраста получают достоверно меньший объем системной терапии, их отдаленные результаты лечения существенно не отличаются от таковых у более молодой группы. В работе Königsberg et al. были прослежены различные паттерны метастазирования: так, метастазы в костях, лимфоузлах и локальное прогрессирование достоверно чаще наблюдалось у более молодой подгруппы (p=0,035).

Таким образом, на сегодняшний день роль такой клинической характеристики как возраст пациентки окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения.

В последнее время всё больше публикуется работ о предиктивной и прогностической значимости иммунных маркеров для ТН РМЖ. Например, значимость такого предиктивного в отношении эффективности иммунотерапии маркера как PD-L₁, была продемонстрирована в исследовании Impassion130 [25]. Для раннего и местно-распространённого РМЖ основная часть работ касается значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и как предиктивного, и как прогностического маркера.

Мета-анализ 13 исследований, посвященный предиктивной роли TILs, и включающий в себя 3251 пациентов, продемонстрировал достоверную связь между высоким уровнем TILs и частотой достижения полной патоморфологической регрессии [83]. При этом наибольшая связь была продемонстрирована для ТН РМЖ (ОШ=2,49, 95% ДИ 1.61–3.83) и HER2+ РМЖ (ОШ=5,05, 95% ДИ 2.86–8.92), но не для ЭР+РМЖ (OR 6.21, 95%CI: 0.86–45.15).

В исследовании Ruan et al. проанализирована предиктивная роль как стромальных, так и внутриопухолевых TILs исключительно для ТН РМЖ [85]. Так, при анализе 166 образцов биопсийного материала, взятого до начала лечения

и анализе корреляции с достигнутым патоморфологическим эффектом было показано, что обе популяции TILs являются независимым предиктивным фактором достижения pCR ($p=0,0001$ для стромальных TILs, $p=0,001$ для внутриопухолевых).

Прогностическая роль TILs при раннем ТН РМЖ была изучена в работе Loi et al. [86]. Уровень TILs анализировался у пациенток в послеоперационном материале. После проведения оперативного вмешательства пациенткам проводилась антрациклин-содержащая (\pm таксаны) терапия. При анализе 9 исследований (2148 пациентов) была выявлена ассоциация более низкого уровня TILs у пациентов более старшего возраста ($p=0,001$), у пациентов с бóльшим размером опухоли ($p=0,01$), низким вовлечением регионарных лимфоузлов ($p=0,02$) и низкой степенью злокачественности ($p=0,001$). В исследовании было показано, что увеличение TILs на 10% ведет к снижению риска возникновения инвазивного процесса на 13%, снижению риска возникновения отдаленных метастазов на 17% и снижению риска смерти на 17%.

Мета-анализ Wang et al. изучал как предиктивную, так и прогностическую роль TILs [87]. В расчет вошли 23 исследования с 13100 пациентами. Прежде всего, авторами была продемонстрирована ассоциация высокого уровня TILs с неблагоприятными характеристиками опухоли: отсутствием экспрессии РЭ и РП ($p=0,001$), высокой степенью злокачественности ($p<0,001$). Вне зависимости от рецепторного статуса опухоли, наличие высокого уровня TILs достоверно коррелировало с достижением pCR, для ТН РМЖ уровень достоверности $p<0,001$. Выживаемость без прогрессирования увеличивалась с ростом уровня TILs при HER2+ ($p<0,001$) и ТН РМЖ ($p<0,001$). ОВ также достоверно коррелировала с уровнем TILs в этих двух подгруппах ($p=0,005$ и $p<0,001$, соответственно).

Во всех представленных выше исследованиях уровень TILs был независимым прогностическим фактором. Таким образом, режим проведенного системного лечения не влиял на полученные статистически значимые корреляции. Стоит отметить, что несмотря на все результаты, изложенные выше, на сегодняшний день не существует окончательного консенсуса по разграничению

низкого и высокого уровня TILs. Также основная часть работ не разделяет TILs на суб-популяции. При этом, часть лимфоцитов представлена стимулирующими, а часть – ингибирующими иммунный ответ популяциями [88]. Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту метода и его использования, он нуждается в дальнейшей отработке и унификации.

Анализ не только компонентов местного, но и системного иммунитета может оказать значимое влияние на предсказание результатов лечения пациенток с ТН РМЖ. Основную роль в системном противоопухолевом иммунитете играют НК-, НКТ-, Т-клетки. Эти популяции содержат как эффекторные клетки, подавляющие рост опухоли, так и супрессорные клетки, подавляющие иммунный ответ и способствующие опухолевой прогрессии [89]. Множество исследований посвящено определению предиктивной и прогностической роли различных суб-популяций иммунных клеток [90-92]. Так, иммунофенотипирование клеток периферической крови является высокоинформативным методом, и может использоваться как для анализа исходного состояния иммунитета, так и для мониторинга иммунологических показателей у пациентов в процессе лечения и при прогрессировании заболевания [93].

Ранее при изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ТН РМЖ А.И.Чертковой с соавт. было показано, что снижение количества НКТ-клеток и активированных CD25⁺ лимфоцитов до начала неoadъювантной химиотерапии ассоциировалось с повышением вероятности прогрессирования заболевания [94].

По данным литературы, снижение активированных CD25⁺ лимфоцитов может указывать на нарушение способности лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке [95-96].

НКТ-клетки играют важную регуляторную роль при аутоиммунных заболеваниях, воспалении и опухолевом росте, и могут оказывать как стимулирующее, так и ингибиторное влияние на эти процессы [97]. НКТ-клетки I типа (iNKТ - инвариантные) проявляют более выраженную противоопухолевую активность, а НКТ-клетки II типа участвуют в стимуляции опухолевого роста.

[96-98]. Было показано, что исходное количество iNKT-клеток при некоторых злокачественных опухолях может коррелировать с прогнозом заболевания. В работах Metelitsa et al. и Schneiders et al. увеличение количества iNKT в периферической крови до начала терапии имеет предиктивное и прогностическое значение: увеличение количества клеток коррелирует с увеличением эффективности терапии и улучшением отдалённых результатов лечения [99-100]. Данные других авторов демонстрируют, что снижение количества iNKT-клеток может иметь неблагоприятное прогностическое значение при других опухолях [101].

Ещё один предиктивный и прогностический фактор, легко воспроизводимый в клинической практике – оценка соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). Все показатели оцениваются в периферической крови до начала лечения.

Так, в исследовании Cuello-Lopez et al. уровень $PLR \geq 150$, оцененный у 288 пациентов с РМЖ, достоверно ассоциировался с увеличением частоты pCR (35,1% vs 22,2%, $p=0,03$) [102]. Сам индекс не был ассоциирован с такими клиническими характеристиками как возраст, менопаузальный статус, размер опухоли, степень злокачественности, вовлечение регионарных лимфоузлов и экспрессия ЭР. При анализе 373 пациентов с ранним и местно-распространённым РМЖ Graziano et al. не получили какой бы то ни было корреляции ни для PLR, ни для NLR [103]. Однако при анализе этих двух индексов в совокупности было показано, что низкий уровень обоих показателей достоверно ассоциирован с большей частотой достижения pCR (ОШ=2.29, 95% ДИ 1.22-4.27, $p=0.009$).

Несколько опубликованных исследований продемонстрировали прогностическую ценность индексов NLR и PLR [104-110]. Так, при их возрастании снижалась как БРВ, так и ОВ. Самый большой анализ включал в себя 39 исследований и 17079 пациентов с РМЖ (все стадии) [109]. Пациенты с высоким NLR имели низкую ОВ (HR: 1.78; 95% CI: 1.49 - 2.13; $p < 0.001$) и БРВ (95% CI: 1.42 - 1.96; $p < 0.001$), то же было показано и для пациентов с высоким

PLR как в отношении ОБ (HR: 1.32; 95% CI: 1.11 - 1.57; $p = 0.002$), так и в отношении БРВ (HR: 1.43; 95% CI: 1.09 - 1.86; $p = 0.009$).

Полученные результаты могут быть объяснены тем, что чем ниже расчетный показатель, тем выше количество лимфоцитов в периферической крови и, таким образом, тем выше иммунный ответ на опухолевый процесс. С другой стороны, чем ниже количество нейтрофилов, тем ниже вероятность инфекции и следующих за ней осложнений. Чем ниже количество тромбоцитов – тем меньше вероятность тромботических осложнений. Тем не менее, пока не существует точного объяснения продемонстрированных выше взаимосвязей. Более того, как и для TILs, на сегодняшний день не существует оптимальной границы между высоким и низким уровнем для NLR и PLR. Несмотря на это, метод может быть использован как вспомогательный в рутинной клинической практике.

Трижды негативный рак молочной железы – большая гетерогенная группа заболеваний, объединенная по принципу отсутствия экспрессии ЭР, ПР, HER2. Несмотря на агрессивное течение этого подтипа, адекватно проведенная НАХТ и достижение pCR существенно изменяют прогноз для таких пациентов. Таким образом, проведение эффективной химиотерапии на первом этапе, а также комплексная оценка всех возможных предиктивных и прогностических факторов может существенно улучшить исход заболевания для пациентов с этим прогностически неблагоприятным подтипом РМЖ. Это обуславливает поиск новых режимов химиотерапии, в том числе платиносодержащих, а также анализ факторов-предикторов достижения полного лечебного патоморфоза и прогностических факторов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика пациенток, включенных в исследование

В анализ было включено 98 пациенток с трижды негативным раком молочной железы II-III стадий, получавших лечение с 2014 по 2019 гг в режиме Цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ (день 1) + Паклитаксел $80\text{мг}/\text{м}^2$ (дни 1,8,15), курс каждые 28 дней (Platax). Все пациентки были женского пола. Возраст на момент установки диагноза варьировал от 22 до 77 лет, средний возраст – 49,9 лет, медиана – 50,5 лет. Распределение больных по возрастным группам до 40 лет, 40-49 лет, 50-59 лет и 60 лет и старше было практически одинаковым: 23 (23,5%), 27 (27,6%), 24 (24,5%) и 24 (24,5%) пациенток, соответственно.

Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 18 до 47, среднее значение – 27,2; медиана – 26,0. 52 пациентки (53%) имели высокий (более 25) ИМТ. На момент начала лечения 11 пациенток (13,1%) имели повышение глюкозы по данным биохимического анализа крови. При этом метаболический синдром (сочетание повышенного ИМТ и гипергликемии) был выявлен только у 8 (9,5% пациенток).

Анализ на мутации BRCA1/2 был проведен у 68 (69,4%) пациенток. Из них у 45 (66%) женщин мутации не были обнаружены, тогда как у 23 (33,8%) пациенток была обнаружена патогенная мутация. Из всех мутаций 42,2% (12 случаев) приходилось на долю мутации BRCA1 5382insC.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, наглядно представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Общая характеристика больных включенных в анализ

Характеристика	Количество пациенток, N=98
Возраст	
< 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
ИМТ	От 18 до 47
Средний	27,2
Медиана	26
До 25	46 (46,9%)
25 и более	52 (53%)
Глюкоза крови до начала лечения	
Не определена	14 (14,3%)
Определена, из них	84 (85,7%), из них
Норма	73 (86,9%)
Повышение	11 (13,1%)
ИМТ и уровень глюкозы крови	
Нормальный ИМТ и норма глюкозы в крови	35 (41,7%)
Высокий ИМТ или гипергликемия	41 (48,8%)
Высоким ИМТ и гипергликемия	8 (9,5%)
Общее состояние:	
ECOG 0-1	98 (100,0%)
BRCA-мутации	
не выявлен	45 (45,9%)
выявлен	23 (23,5%)
не известен	30 (30,6%)

2.2. Клинико-морфологические характеристики первичной опухоли

Для оценки местной распространенности процесса пациенткам была выполнена маммография + УЗИ регионарных зон. При высокой плотности молочных желез, не позволяющих провести адекватную оценку размеров первичной опухоли, выполнялось МРТ молочных желез. До начала лечения пациенткам было выполнено стандартное обследование с целью исключения отдаленных метастазов: УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета. МРТ головного мозга с контрастированием не входило в рутинное обследование, однако выполнялось тем пациенткам, у которых присутствовала неврологическая симптоматика.

На момент установления диагноза 41 (41,8%) пациентка имела размер опухоли, соответствующий T4, 11 (11,2%) – T3, 40 (40,8%) – T2. У 23 (23,5%) отсутствовало поражение регионарных лимфоузлов, у 36 (36,7%) пациенток был установлен статус N1, у 15 (15,2%) – N2, у 24 (24,5%) – N3. Таким образом, первично-операбельные стадии (T1-3N0-1) имели 41 (41,8%) пациенток, а местно-распространенное заболевание (T4 или N2-3) – 57 (58,1%) пациенток. Характеристика распространенности РМЖ на момент установления диагноза наглядно представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Распространенность болезни на момент установления диагноза

Характеристика	Количество пациенток, N=98
Размер первичной опухоли	
T0	1 (1%)
T1	5 (5,1%)
T2	40 (40,8%)
T3	11 (11,2%)
T4	41 (41,8%)

Стадия N	
N0	23 (23,5%)
N1	36 (36,7%)
N2	15 (15,3%)
N3	24 (24,5%)
Клиническая стадия	
IIa	16 (16,3%)
IIb	20 (20,4%)
IIIa	11 (11,2%)
IIIb	27 (27,5%)
IIIc	24 (24,5%)
Операбельный статус	
Первично-операбельный РМЖ	41 (41,8%)
Местно-распространенный РМЖ	57 (58,1%)

Всем пациенткам перед началом лечения была проведена core-биопсия первичной опухоли. В полученном материале оценивался подтип опухоли (протоковый, дольковый или др.), степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии, полей некроза. Далее в полученном материале проводилось иммуногистохимическое исследование с целью определения уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67. 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 (n=41) с подозрительными или сомнительными регионарными лимфоузлами выполнялась тонкоигольная или core-биопсия под УЗ-навигацией для верификации N-статуса. 14 пациенткам была выполнена core-биопсия, а 27 пациенткам – тонкоигольная биопсия регионарного лимфоузла.

В первичной опухоли инфильтративный рак неспецифического типа (протоковый) был установлен у 89 (90,8%) больных, инфильтративный дольковый

рак - у 3 (3%) больных, другие подтипы (в т.ч. метапластический) – у 6 (6,1%) больных. У 11 пациенток (11,2%) степень злокачественности опухоли не была установлена, у 37 (37,8%) больных опухоль имела 2 степень злокачественности, у 50 (51,0%) – 3 степень злокачественности. Промежуточное значение HER2 (2+) было обнаружено у 10 (10,2%) пациенток, что потребовало проведения FISH исследования. Ki67 варьировал от 22 до 90%, среднее значение – 69,37%, медиана – 78,5%. Ki67 менее 50% установлен у 16 (16,3%) пациенток, более 50% - у 82 (83,7%) пациенток. Лимфоваскулярная инвазия была обнаружена у 6 (5,1%) пациенток, элементы рака *in situ* у 3 (3%) пациенток, элементы некроза первичной опухоли у 7 (7,1%) пациенток.

Морфологическая характеристика первичной опухоли наглядно представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Морфологические характеристики первичной опухоли

Характеристика	Количество пациенток, N=98
Гистологический вариант инвазивного РМЖ	
протоковый (неспецифический)	89 (90,8%)
дольковый	3 (3%)
папиллярно-трабекулярный	1 (1%)
метапластический	5 (5,1%)
Степень злокачественности опухоли	
2	37 (37,8%)
3	50 (51,0%)
не определена	11 (11,2%)

Индекс пролиферации (Ki 67%)	
Низкий уровень (< 20%)	-
Высокий уровень ($\geq 20\%$)	98 (100,0%)
Среднее	69,3
Медиана	78,5
Уровень TILs	Определен у 47 пациенток
<5%	15 (31,9%)
$\geq 5\%$	32 (68,1%)

2.3. Определение иммунологических маркеров

В материале 47 пациенток, полученном при биопсии первичной опухоли до начала лечения, было определено количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs). Оценка TIL проводилась в соответствии с рекомендациями International TILs-working group (2014г) [111]. Исследовались срезы с парафиновых блоков 4–5 мкм с окраской гематоксилином и эозином. TILs оценивались в стромальном компоненте опухоли (%): в строме учитывалось % площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. В оценку включались все мононуклеарные клетки (лимфоциты, плазматические клетки). В оценку не включались гранулоциты и другие полиморфно-ядерные лейкоциты, а также дендритные клетки и макрофаги. TILs следует оценивались в пределах границ инвазивной опухоли, исключив лимфоидные инфильтраты вне границы опухоли, а также вокруг DCIS и нормальных долек. Исключались TILs в опухолевых зонах с артефактами раздавливания, некрозом, регрессивной гиалинизацией, а также в участках после биопсии. Процент TILs варьировал от 4 до 65, среднее значение – 20,85%, медиана – 15%. Инфильтрация опухоли TILs до 5% отмечена у 15 (31,9%) пациенток, более или равно 5% - у 32 (68,1%) пациентов (рисунки 7-8).

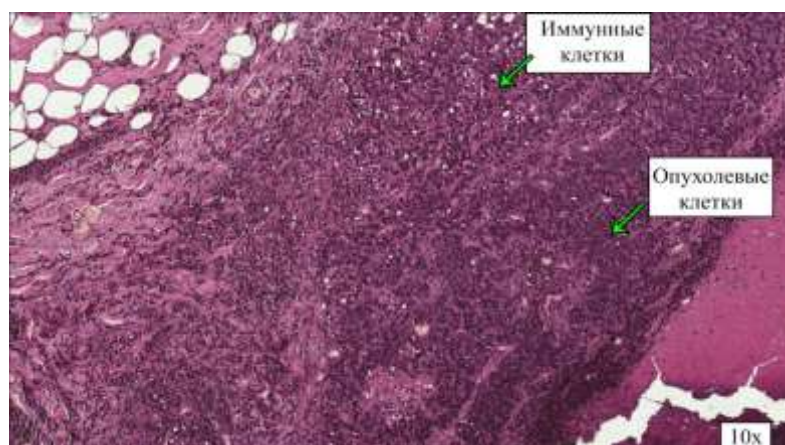


Рисунок 7 - Оценка TILs в первичной опухоли молочной железы (инфильтрация $\geq 5\%$ в поле зрения), увеличение x10

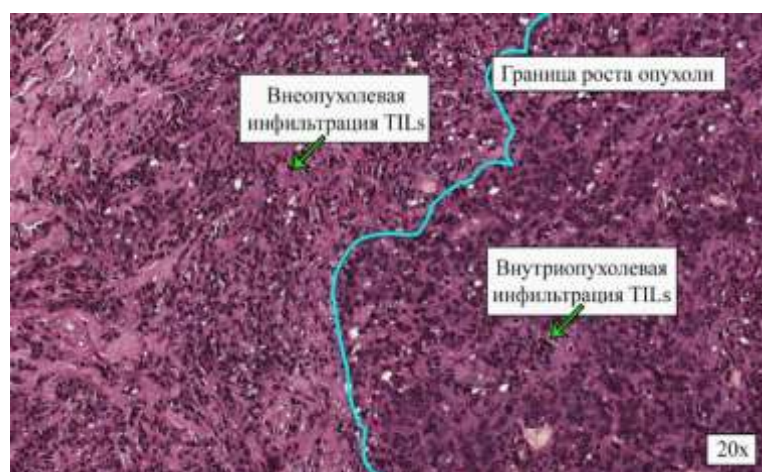


Рисунок 8 - Оценка TILs в первичной опухоли молочной железы (инфильтрация $\geq 5\%$ в поле зрения), отмечена граница опухоли, внеопухолевая и внутриопухолевая инфильтрация TILs, увеличение x20

Иммунологическое обследование с целью определения субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови всех пациенток проводилось непосредственно перед началом химиотерапии. Определяли субпопуляционный состав лимфоцитов методом многопараметрового цитометрического анализа на пяти-параметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа FACSCalibur («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). В группу сравнения вошли практически здоровые женщины (n = 26). За норму принималась медиана значения показателей в контрольной группе.

Расчет индексов NLR и PLR производился исходя из значений нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов в периферической крови, взятой до начала лечения.

$NLR = \text{абсолютное число нейтрофилов} / \text{абсолютное число лимфоцитов}$

$PLR = \text{абсолютное число тромбоцитов} / \text{абсолютное число лимфоцитов}$

Пограничные значения были выбраны исходя из данных литературы - ≤ 2 для NLR и ≤ 150 для PLR.

Таблица 11 - Распределение пациентов в зависимости от индексов NLR и PLR

Характеристика	Количество пациенток N=98
NLR	
Не определено	8 (8,1%)
Определено, из них	90 (91,8%), из них
< 2	44 (48,9%)
≥ 2	46 (51,1%)
PLR	
Не определено	8 (8,1%)
Определено, из них	90 (91,8%), из них
< 150	44 (48,9%)
≥ 150	46 (51,1%)

2.4. Характеристика проведенного лечения

Дизайн исследования наглядно представлен на рисунке.



Рисунок 9 - Дизайн исследования

Всем пациенткам, включенным в исследование, проведена неoadьюватная химиотерапия по следующей схеме: 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).

Перед началом лечения у 29 (29,6%) пациенток с узловыми формами РМЖ в соответствии с международными рекомендациями по лечению РМЖ была проведена разметка первичной опухоли рентгеноконтрастными метками под УЗ-навигацией, а у 13 (13,3%) установлена метка в регионарный лимфоузел (рисунок 10).

А.



Б.



В.



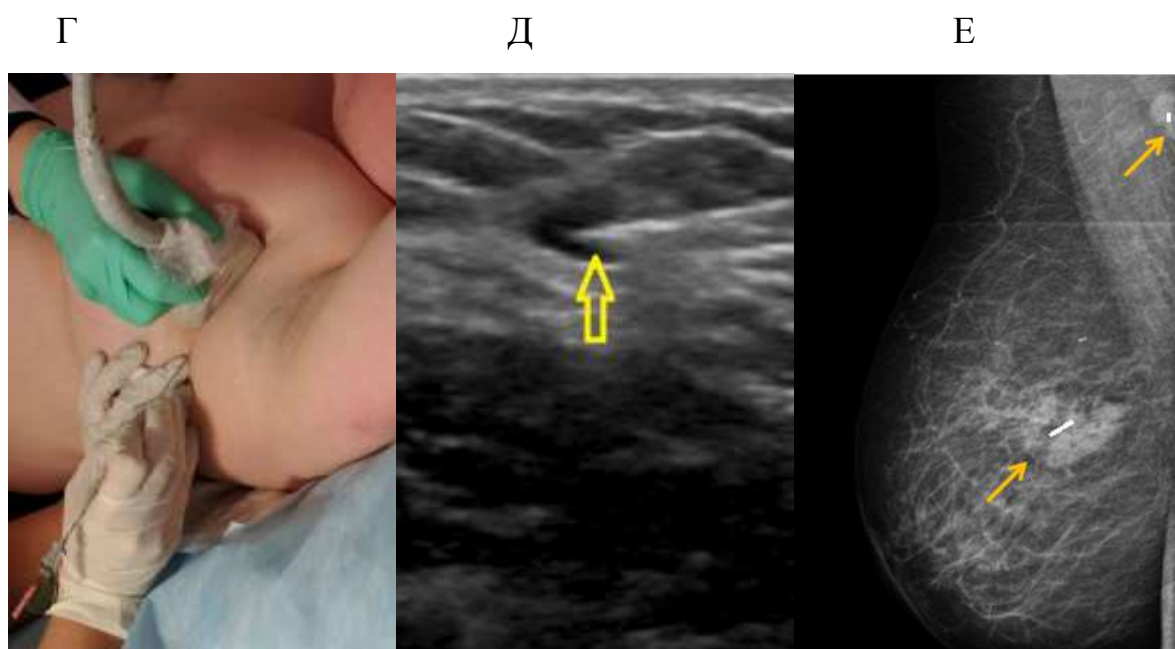


Рисунок 10 - Маркировка первичной опухоли молочной железы и метастатически измененного аксиллярного лимфоузла:

А – маммография перед маркировкой (стрелками указаны первичная опухоль и метастатически измененный, верифицированный аксиллярный лимфоузел),

Б- введение клипсы в первичную опухоль под УЗ-навигацией,

В - УЗ- контроль установки клипсы в опухоль,

Г- введение клипсы в метастатически измененный лимфоузел под УЗ-навигацией,

Д- УЗ-контроль установки клипсы в лимфоузле,

Е- рентгенологический контроль после маркировки (стрелками указаны клипсы в первичной 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%).

Локальный статус оценивался перед началом каждого курса; промежуточное обследование проводилось после 3х курсов и включало в себя УЗИ молочных желез и регионарных зон (при необходимости – другие дополнительные исследования).

Пациентки, включенные в анализ, получили 1-6 курсов химиотерапии. Среднее количество курсов химиотерапии – 5, медиана 6. Весь объем запланированного лечения (5-6 курсов химиотерапии) получили 73 (74,4% пациенток). При недостаточной эффективности неoadъювантной химиотерапии (недостижение операбельного статуса опухоли или прогрессирование на фоне лечения) проводилась смена режима на АС (доксорубицин 60мг/м², циклофосфамид 600мг/м², курс каждые 3 недели, до 4 курсов). Такая смена была произведена у 8 (8,1%) пациенток.

При развитии нефротоксичности (снижения клиренса креатинина ниже 60 мл/мин) на фоне введения цисплатина проводилась замена на карбоплатин в дозе АУС6. При развитии периферической полинейропатии II ст и более допускалось уменьшение количества проведенных курсов до 5.

После завершения запланированной НАХТ проводилась клиническая оценка эффективности терапии по данным маммографии. Полный клинко-рентгенологический ответ регистрировался при отсутствии видимого узлового образования, частичный – при уменьшении размеров опухоли более, чем на 20%, стабилизация – при уменьшении опухоли менее, чем на 20%, прогрессирование – при увеличении размеров опухоли на фоне НАХТ. Из 7 (7,1%) случаев прогрессирования, 2 случая представляли собой местное метастазирование, 5 – отдаленное метастазирование.

Пациенткам с достигнутым операбельным статусом опухоли после завершения неoadъювантной терапии проводилась оперативное вмешательство с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах. Пациентки, не достигшие операбельного статуса или с прогрессированием опухолевого процесса, продолжили консервативную терапию (лекарственную ± 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%. Такая задержка в основном была обусловлена техническими и организационными причинами. Оперативное вмешательство выполнено у 86

(87,8%) пациенток. Из них 57 (66,3%) пациенток прооперировано в объеме радикальной мастэктомии без реконструкции (РМЭ), 15 (17,4%) в объеме радикальной резекции, 14 (16,3%) в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Число удаленных лимфоузлов варьировало от 1 до 35, среднее – 11,2, медиана – 10,5. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Характеристики проведенного лечения

Характеристика	Все пациенты, N=98
Число курсов химиотерапии	
1	4 (4%)
2	7 (7,1%)
3	3 (3%)
4	11 (11,2%)
5	19 (19,4%)
6	54 (55,1%)
Оперативное вмешательство	
Выполнено	86 (87,8%)
РМЭ	57 (66,3%)
РР	15 (17,4%)
Подкожная мастэктомия с реконструкцией	14 (16,3%)
Не выполнено	12 (12,2%)
Число удаленных лимфоузлов	1-35
Среднее	11,2
Медиана	10,5

Адьювантная терапия проводилась пациенткам по показаниям: лучевая терапия проводилась всем пациенткам после органосохраняющего лечения, а также пациенткам после радикальной мастэктомии в случае исходной опухоли

размером T3-4, при исходном N+ статусе, а также при наличии остаточных метастазов в регионарных лимфоузлах.

Адьювантная химиотерапия 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 дискордантным рецепторным статусом (наличием остаточной гормоноположительной опухоли) была рекомендована адьювантная эндокринотерапия (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы).

Согласно дизайну исследования, была оценена непосредственная эффективность режима P1aTax: клиническая эффективность, частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли (bpCR), а также в первичной опухоли и лимфоузлах (tpCR), 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.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы «SPSS» (v22.0. for Windows). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений анализировались с использованием теста χ^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. Данные указаны со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом, если не отмечено особо. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для статистической обработки иммунологических результатов использованы пакет статистических программ «Статистика 7» и международная статистическая программа SPSS, версия 20.0. Значимость различий между средними значениями показателей определяли с помощью U-критерия Манна-

Уитни и t-критерия Стьюдента. Для определения связи между изучаемыми признаками проводили непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $\bar{x}(s)$, при нормальном распределении показателей.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМА PLATAХ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II-III СТАДИЙ

3.1 Непосредственная эффективность режима PlаTax

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

Из 7 пациенток, имевших прогрессирование в процессе терапии, 2 имели ранний рак молочной железы, 5 – местно-распространенный. Обе пациентки с ранним раком молочной железы имели прогрессирование в виде локо-регионарного прогрессирования (у одной – метастазы в надключичной области, у одной – в парастеральных лимфатических узлах). Тем не менее, пациентка с метастазами в парастеральных лимфоузлах была прооперирована с проведением торакоскопической парастеральной лимфодиссекции.

Остальным пяти пациенткам с местно-распространённым процессом проводилась смена лечения (режим АС, 4 курса). В результате 2 пациентки из 5 были переведены с операбельное состояние, выполнено оперативное вмешательство.

Шесть пациенток (6,1%) имели стабилизацию заболевания. Из них 3 имели местно-распространённый процесс и 3 – ранний рак молочной железы. В итоге из 6 пациенток были прооперированы 4 пациентки. Из двух пациенток, не прошедших оперативное лечение одна не получала дальнейшего лечения вовсе, другая получила 4 курса по схеме АС, а также лучевую терапию, но имела дальнейшее прогрессирование.

Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8%) пациенток. Из них 71 (82,5%) пациентка прооперирована в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ),

остальные 15 (17,4%) в объеме радикальной резекции. Медиана времени от завершения химиотерапии до выполнения оперативного вмешательства – 39,5 дней. Данные по клинической эффективности режима PlаTax представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Клиническая эффективность режима PlаTax

Характеристика	Все пациенты, N=98	Первично-операбельные, N=41	Местно-распространенные, N=57
Клинический ответ			
Полный	37 (37,8%)	21 (51,2%)	16 (28,0%)
Частичный	47 (48%)	14 (34,1%)	33 (57,9%)
Стабилизация	6 (6,1%)	3 (7,3%)	3 (5,2%)
Прогрессирование	7 (7,1%)	2 (4,8%)	5 (8,7%)
Не оценен	1 (1%)	1 (2,4%)	-

Всем пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение, перед операцией проводилась разметка остаточной опухоли якорной иглой под УЗИ-навигацией. В случае полного клинко-рентгенологического ответа ориентиром для разметки и выполнения органосохраняющего лечения служила рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала лечения. Кроме того, рентгеноконтрастная клипса, установленная в опухоли перед началом неoadьювантного этапа, служила важным ориентиром для оценки патоморфологического ответа опухоли на лечение (рисунок 11 А-Д).

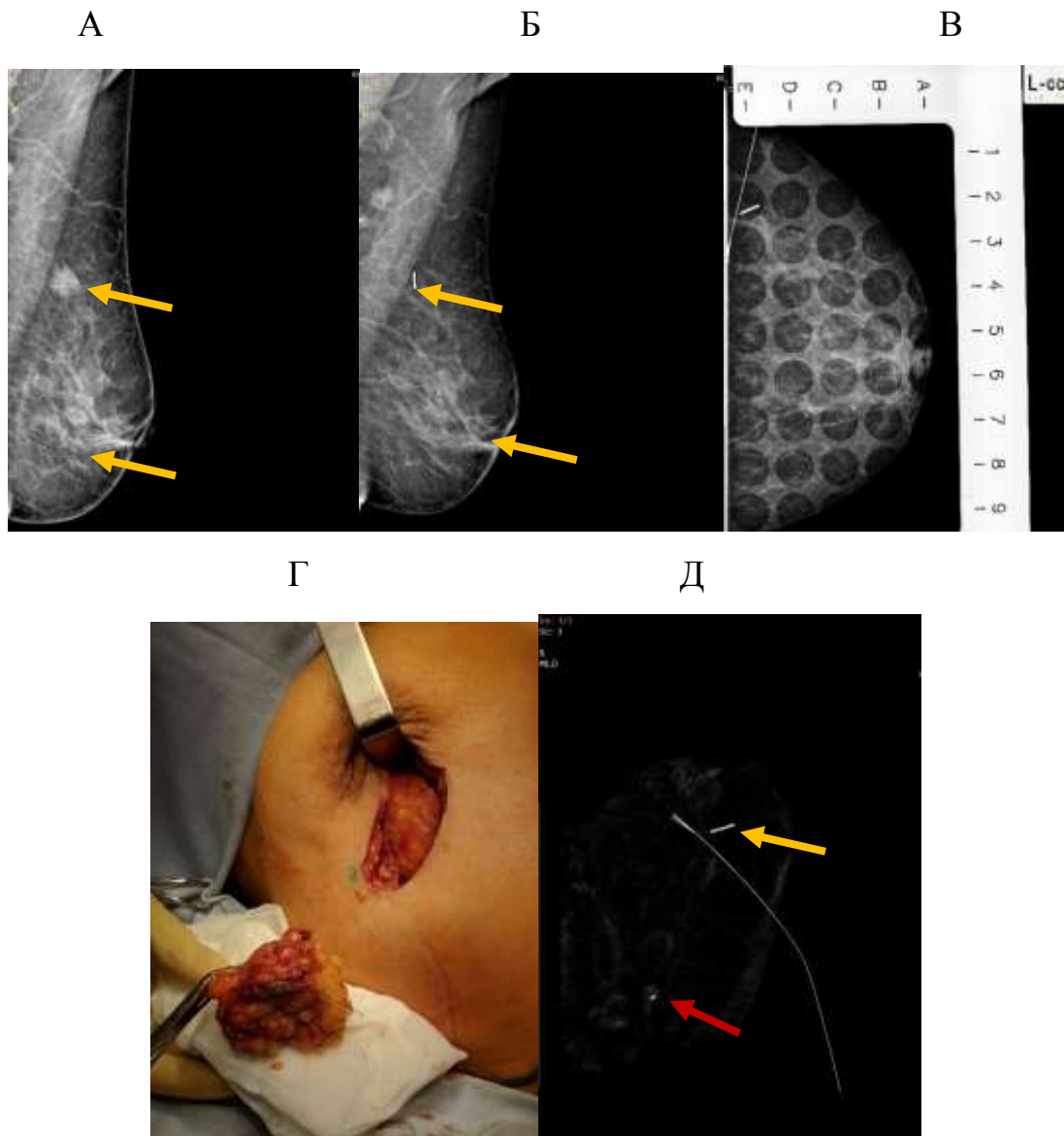


Рисунок 11 - Пример маркировки первичной опухоли и аксиллярного лимфоузла перед НАХТ с целью последующей разметки и выполнения органосохраняющего лечения:

А- маммограмма перед началом НАХТ (стрелкой указана опухоль молочной железы и аксиллярный лимфоузел)

Б- маммограмма после НАХТ, стрелкой указана клипса в молочной железе (полный рентгенологический ответ) и в лимфоузле

В- разметка под рентген-контролем, к клипсе подведена якорная игла

Г- этап радикальной резекции, удален сектор молочной железы с регионарными лимфоузлами

Д- рентгенологический контроль удаленного сектора, видны якорная игла, подведенная к клипсе в первичной опухоли (желтая стрелка) и клипса в лимфоузле (красная стрелка)

Степень лечебного патоморфоза оценивалась в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах при морфологическом исследовании операционного материала. Полный лечебный патоморфоз в первичной опухоли был зарегистрирован у 52 (60,5%) всех прооперированных пациентов (61,1% у первично-операбельных пациентов, 60% у пациентов с местно-распространенным заболеванием). Полный лечебный патоморфоз в регионарных лимфоузлах был зарегистрирован у 80,3% пациентов с изначальным поражением регионарных лимфоузлов (верифицированы при ТАБ или core-биопсии опухоли) и перенесших радикальное оперативное лечение. Тотальный лечебный патоморфоз (tpCR), определяемый как отсутствие инвазивного компонента как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфоузлах, был зарегистрирован у 50 (58,1%) прооперированных пациентов, при первично-операбельном раке молочной железы процент tpCR достигал 61,1%, при местно-распространенном – 56%. Патоморфологический эффект представлен в таблице 14.

Таблица 14 - Степень лечебного патоморфоза (СЛП) в исследуемой группе по Лавниковой

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

Тотальный лечебный патоморфоз, tpCR (ypT0ypN0)	50 (58,1%)	22 (61,1%)	28 (56%)
---	------------	------------	----------

При анализе остаточной опухоли у пациенток, не достигших полного лечебного патоморфоза (33 пациентки, 38,4% из прооперированных пациенток), инфильтративный рак неспецифического типа (проктотовый) был обнаружен у 28 (84,8%) пациенток, дольковый – у 2 (6,1%), метапластический – у 3 (9,1%). У 7 пациенток (21,1%) в послеоперационном материале при проведении ИГХ исследования удалось выявить положительную экспрессию гормональных рецепторов, что позволило назначить эндокринотерапию в адьюватном режиме.

3.2 Корреляция клинических, клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов с достижением pCR

Среди клинических факторов (возраст, ИМТ, наличие метаболического синдрома) не было выявлено ни одного, достоверно коррелирующего с достижением полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли. Более подробные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Клинические факторы и их корреляция с достижением pCR.

Факторы	bpCR		tpCR	
	Не достигнут	Достигнут	Не достигнут	Достигнут
Возраст				
<40 лет	4 (20%)	16 (80%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)
40-50 лет	8 (34,8%)	15 (65,2%)	9 (39,1%)	14 (60,9%)
50-60 лет	9 (40,9%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)
Старше 60 лет	12 (57,1%)	9 (42,9%)	13 (41,2%)	8 (38,1%)
Достоверность, p	0,14		0,07	

ИМТ				
Норма	14 (34,1%)	27 (65,9%)	15 (37,5%)	25 (62,5%)
Выше нормы	19 (43,2%)	25 (56,8%)	20 (45,5%)	24 (54,5%)
Достоверность, p	0,506		0,534	
Мутация BRCA				
Нет	18 (43,9%)	23 (56,1%)	19 (46,3%)	22 (53,7%)
Есть	5 (23,8%)	16 (76,2%)	5 (25,0%)	15 (75,0%)
Достоверность, p	0,121		0,109	
Глюкоза крови				
Норма	25 (37,9%)	41 (62,1%)	27 (40,9%)	39 (59,1%)
Выше нормы	2 (22,2%)	7 (77,8%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)
Достоверность, p	0,359		0,663	
Глюкоза и ИМТ в	11 (34,4%)	21 (65,6%)	12 (37,5%)	20 (62,5%)
норме				
Повышение	15 (40,5%)	22 (59,5%)	17 (45,9%)	20 (54,1%)
глюкозы или ИМТ				
Повышение и	1 (16,7%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
глюкозы, и ИМТ				
Достоверность, p	0,511		0,370	

Среди клинико-морфологических факторов наибольшую предиктивную ценность имел высокий уровень Ki67 ($\geq 50\%$): 68,7% при высоком Ki67 vs 38,5% при низком уровне Ki67 ($p=0,038$). Гистологический подтип опухоли, степень дифференцировки, а также размер опухоли и распространенность процесса не оказали значимого влияния на достижение pCR. Более подробные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Клинико-морфологические факторы и их корреляция с pCR

Факторы	bpCR		tpCR	
	Не достигнут	Достигнут	Не достигнут	Достигнут
Гистологический подтип				
Протоковый	28 (35,9%)	50 (64,1%)	30 (39,0%)	47 (61,0%)
Дольковый	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Другие типы	4 (80,0%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)
Достоверность, p	0,142		0,188	
Размер опухоли				
T1	1 (25,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	3 (74,0%)
T2	9 (25,7%)	26 (74,3%)	11 (31,4%)	24 (68,6%)
T3	6 (54,5%)	5 (45,5%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)
T4	17 (48,6%)	18 (51,4%)	16 (47,1%)	18 (52,9%)
Достоверность, p	0,195		0,260	
Регионарные лимфоузлы				
N0	10 (50,0%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)
N1	14 (43,8%)	18 (56,2%)	14 (45,2%)	17 (54,8%)
N2	3 (20,0%)	12 (80,0%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)
N3	6 (31,6%)	13 (68,4%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)
Достоверность, p	0,256		0,583	
Статус на момент установки диагноза				
Первично-операбельные	13 (36,1%)	22 (61,1%)	14 (38,9%)	22 (61,1%)
Местно-распространенные	20 (40,0%)	30 (60,0%)	21 (42,9%)	28 (57,1%)
Достоверность, p	0,714		0,713	

Стадия				
Па	5 (38,5%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)
Пб	6 (33,3%)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	12 (66,7%)
Ша	2 (18,2%)	9 (81,8%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Шб	14 (56,0%)	11 (44,0%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)
Шс	6 (31,6%)	13 (68,4%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)
Достоверность, р	0,219		0,562	
Степень дифференцировки				
G2	15 (46,9%)	17 (53,1%)	16 (50,0%)	16 (50,0%)
G3	13 (28,9%)	32 (71,1%)	15 (33,3%)	30 (66,7%)
Достоверность, р	0,106		0,142	
Ki67				
До 50%	8 (61,5%)	5 (38,5%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)
50% и более	21 (31,3%)	46 (68,7%)	20 (30,3%)	46 (69,7%)
Достоверность, р	0,038*		0,002*	

Ни один из факторов, ассоциированных с лечением, не оказал существенного влияния на достижение pCR в первичной опухоли. Кроме того, частота достижения pCR значима не различалась у пациенток с маркировкой первичной опухоли и без таковой, с маркировкой регионарных лимфоузлов и без таковой, а также при различном объеме радикальной операции (таблица 17).

Таблица 17 - Проведенное лечение и уровень достижения pCR

Факторы	bpCR		tpCR	
	Не достигнут	Достигнут	Не достигнут	Достигнут
Число курсов ХТ в запланированном режиме				
1	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
2	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	4 (80,0%)
3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
4	7 (63,6%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)
5	6 (33,3%)	12 (66,7%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)
6	17 (36,2%)	30 (63,8%)	18 (39,1%)	28 (60,9%)
Достоверность, p	0,284		0,354	
Число курсов ХТ в запланированном режиме				
4 курса и менее	10 (47,6%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	11 (52,4%)
5-6 курсов	23 (35,4%)	42 (64,6%)	25 (39,1%)	39 (60,9%)
Достоверность, p	0,316		0,489	
Маркировка опухоли				
Нет	21 (36,2%)	37 (63,8%)	21 (36,8%)	36 (63,2%)
Есть	11 (40,7%)	16 (59,3%)	13 (48,1%)	14 (51,9%)
Достоверность, p	0,688		0,324	
Маркировка лимфоузла				
Нет	26 (36,1%)	46 (63,9%)	26 (36,6%)	45 (63,4%)
Есть	5 (41,7%)	7 (58,3%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
Достоверность, p	0,712		0,155	

Время от биопсии до начала ХТ				
Менее 3 недель	17 (37,0%)	29 (63,0%)	19 (41,3%)	27 (58,7%)
3 недели и более	16 (40,0%)	24 (60,0%)	16 (41,0%)	23 (59,0%)
Достоверность, р	0,772		0,979	
Проведенное оперативное вмешательство				
РМЭ	28 (39,4%)	43 (60,6%)	30 (42,9%)	40 (57,1%)
РР	5 (33,3%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Достоверность, р	0,659		0,496	

3.3. Отдаленные результаты лечения пациентов в режиме PlаТах

Медиана наблюдения составила 23,1 месяцев. На момент анализа данных 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. Причина смерти всех пациентов – прогрессирование основного заболевания. Прогрессирования в 54% случаев произошло в первый год наблюдения, еще 38% - во второй год, что согласуется с мировыми данными. Основной локализацией метастатического поражения был головной мозг и оболочки головного мозга – 10 (39%) пациентов. Остальные сайты метастазирования распределились следующим образом: печень – у 4 (15%), локорегионарный рецидив – 6 (23%), легкое – 5 (19%), брюшина – у 1 (4%). Сроки выявления прогрессирования и распределение локализаций рецидива представлено на рисунках 12-13.



Рисунок 12 - Сроки выявления прогрессирования

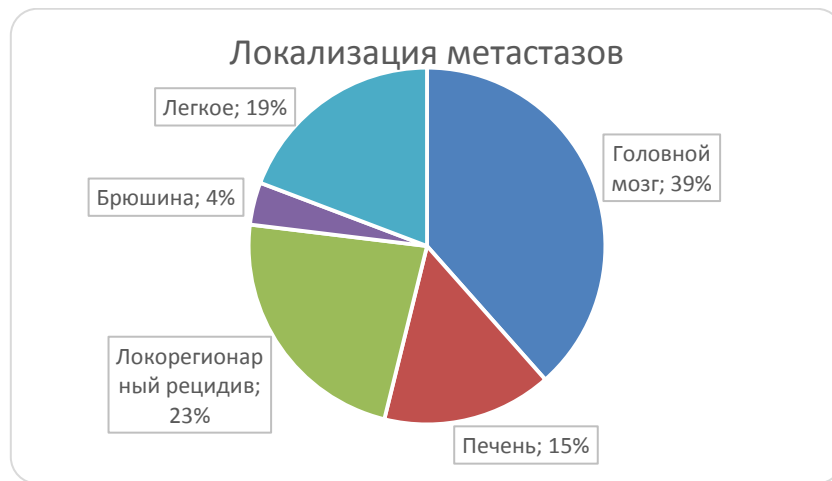


Рисунок 13 - Локализация метастазов

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 трижды негативным раком молочной железы.

3.4. Прогностическая значимость клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов

Было оценено прогностическое значение для локорегионарного контроля установки маркера/клипсы в первичную опухоль ± регионарный лимфоузел (при верификации его поражения). Следует отметить, что локорегионарные рецидивы

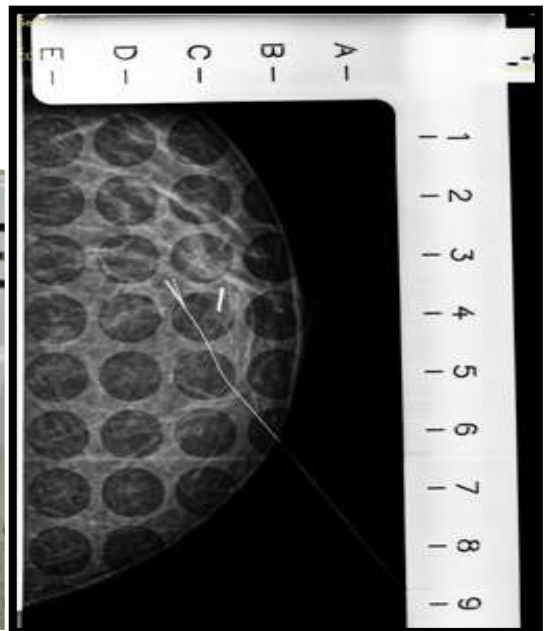
отмечены всего у 6 пациенток (6,2%), причем, во всех случаях - в течение первых двух лет наблюдения.

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 была в 2 раза выше - 5/69 случаев, 7,2%, $p=0,079$. Показатели 3-летней выживаемости без локорегионарных рецидивов были в пользу пациенток с маркировкой первичной опухоли (96,1% vs 88,2%), $p=0,087$, таблица 18. Ввиду небольшого числа наблюдений данные различия не достигли статистической значимости, однако, очевидно, что установка рентгеноконтрастного маркера в опухоль до начала неoadъювантной терапии позволяет хирургам получить наиболее четкие ориентиры для планирования радикального органосохраняющего лечения, что в будущем обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля (рисунок 14)

А



Б



В



Г



Д

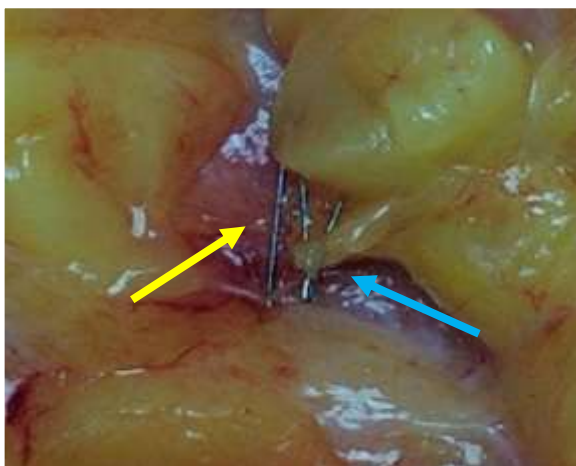


Рисунок 14 - Особенности хирургического лечения больных с полным ответом на неоадьювантную химиотерапию, обеспечивающие высокий локорегионарный контроль:

А – Разметка зоны необходимой резекции (подведение якорной иглы с зоне с маркером под контролем маммографии);

Б- рентген-контроль установки якорной иглы (на маммограмме виден титановый маркер и якорная игла в непосредственной близости к нему);

В- этап радикальной резекции (удален сектор молочной железы с якорной иглой);

Г- макропрепарат удаленного сектора, рассечен по ходу якорной иглы;

Д- на разрезе удаленного сектора виден титановый маркер (желтая стрелка) и конец якорной иглы (голубая стрелка)

Влияния маркировки регионарного лимфоузла на частоту развития локорегионарных рецидивов и показатели выживаемости не отмечено ($p > 0,05$), таблица 18; что вероятнее всего, объясняется проведением адъювантной лучевой терапии на зону регионарного лимфооттока всем больным с подтвержденными аксиллярными метастазами, вне зависимости от того, маркировались они перед началом неоадъювантного лечения или нет.

Таблица 18 - Зависимость наличия локорегионарного прогрессирования от установки метки перед НАХТ.

Установка маркеров перед НАХТ		Число больных, %	Локорегионарный рецидив		p
			да	нет	
Первичная опухоль	Да	69 (69,4%)	3,4%	96,1%	0,087
	Нет	29 (29,6%)	7,2%	88,2%	
Аксиллярный лимфоузел	Да	13 (13,3%)	6%	93,2%	0,817
	Нет	85 (84,7%)	7,7%	92,3%	
Всего в общей группе			6,2%	93,8%	

При анализе клинико-морфологических характеристик наибольшее значение имели возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, степень вовлечения регионарных лимфоузлов, а также стадия заболевания: первично-локализованная или местно-распространенная (БРВ и ОВ). Кроме того, с возрастанием степени злокачественности отмечено достоверное снижение трехлетней БРВ и ОВ, что вероятнее всего связано с большей вероятностью достижения полного лечебного патоморфоза при возрастании пролиферативной активности. Остальные факторы не имели существенного влияния на выживаемость пациентов.

Более подробные данные приведены в таблице 19. Кривые выживаемости для пациентов с различными клинико-морфологическими характеристиками представлены ниже (рисунки 14-16).

Таблица 19 - Прогностическая значимость клинико-морфологических факторов

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
<40 лет	77,3%	0,327	83,7%	0,227
40-49 лет	66,2%		72,2%	
50-59 лет	81,9%		93,8%	
60 и старше	52,7%		63,3%	
Возраст до 60 лет	74%	0,049*	82%	0,057
60 лет и старше	52,7%		63,3%	
Глюкоза крови		0,630		0,55
Норма	66,6%		78,3%	
повышена	79,5%		90%	
Индекс массы тела		0,718		0,83
Норма	64,8%		77,9%	
Выше нормы	71,4%		76,7%	
Метаболический синдром		0,981		0,962
глюкоза + ИМТ в норме	60,7%		81,7%	
↑глюкозы или ИМТ	72,2%		77,3%	
↑глюкозы и ИМТ	72,9%		85,7%	
Размер опухоли:		0,036*		0,032*
T1	80%		91,8%	
T2	80,2%		80%	
T3	74,6%		74,2%	
T4	53,1%		64,1%	

Статус лимфоузлов				
N0	83,1%	0,008*	95,7%	0,021*
N1	84,6%		83,7%	
N2	74,8%		76,9%	
N3	45,7%		57,1%	
Стадии:				
Первично- операбельные	84,3%	0,036*	93,8%	0,01*
Местно- распространенные	60,7%		69,5%	
Гистологический тип				
Протоковый	70,5%	0,08	80%	0,007*
Дольковый	33,3%		67,7%	
редкие	33,3%		83,3%	
Степень дифференцировки		0,008*		0,009*
G2	54,1%		65,9%	
G3	79,4%		88%	
Ki67				
Ki67<50%	71,1%	0,705	65,6%	0,4
Ki67≥50%	67,5%		80%	
Мутации BRCA1/2				
Нет	65,8%	0,353	75,2%	0,813
есть	72,4%		74,6%	
Уровень тромбоцитов		0,953		0,924
До 300	71,8%		83,3%	
≥300	63,4%		77,9%	

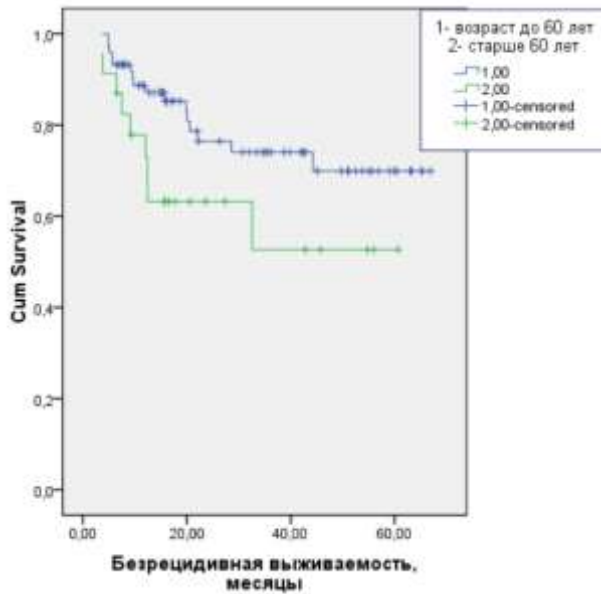


Рисунок 14 - Безрецидивная выживаемость у пациентов <60 и ≥60 лет

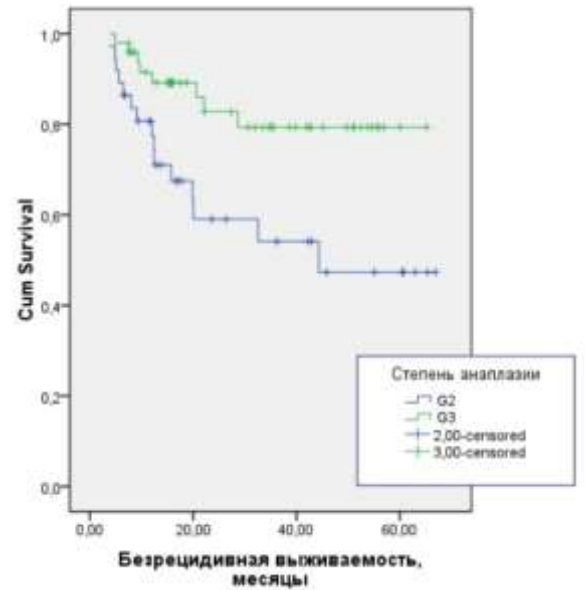


Рисунок 15 - Безрецидивная выживаемость у пациентов с опухолями G2 и G3

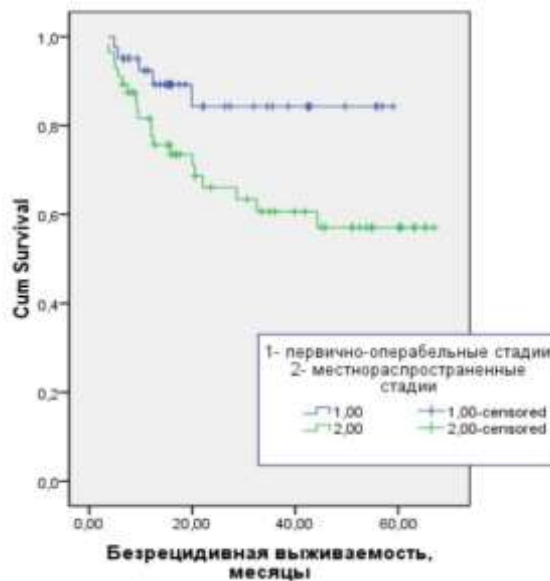


Рисунок 16 - Безрецидивная выживаемость у пациентов с первично-операбельными и местно-распространенными опухолями

Наиболее значимым фактором проведенного лечения оказался срок от окончания химиотерапии до проведения оперативного вмешательства. При откладывании оперативного этапа более чем на месяц трехлетняя безрецидивная выживаемость снижалась на 24,6% (87,1% vs 62,5%). Прогностическая значимость различных факторов проведенного лечения представлена в таблице 20, а также на рисунках 17-18.

Таблица 20 - Прогностическая значимость объема проведенного лечения

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
Число циклов ХТ				
4 и менее циклов	59,7%	0,462	76,3%	0,974
5-6 циклов	71,4%		77,8%	
Время от биопсии до ХТ		0,08		0,426
< 3 недель	77,6%		73,9%	
≥ 3 недель	59%		80,8%	
Время от последнего цикла ХТ до операции		0,047*		0,063
<1 месяца	87,1%		90,6%	
≥ 1 месяца	62,5%		74,6%	
Маркировка опухоли перед НАХТ		0,798		0,465
Не проводилась	68,5%		76,6%	
проводилась	77,8%	91,7%		
Маркировка л/у перед НАХТ		0,922		0,850
Не проводилась	68,2%		77,9%	
проводилась	76,9%	83,3%		
Объем операции		0,723		0,231
РМЭ± реконструкция	73,2%		79,3%	
РР	69,2%	91,3%		

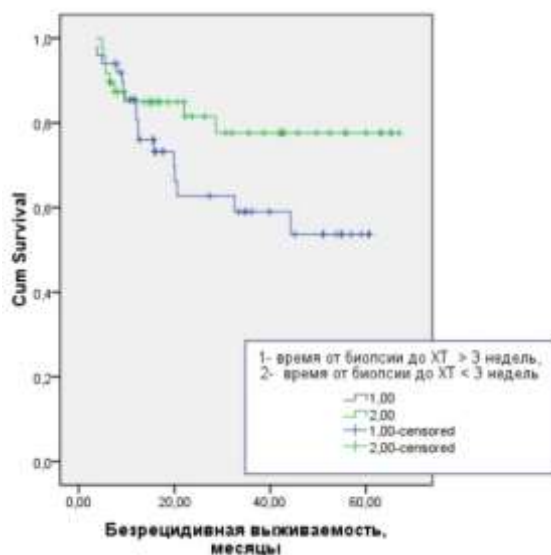


Рисунок 17 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенной биопсии

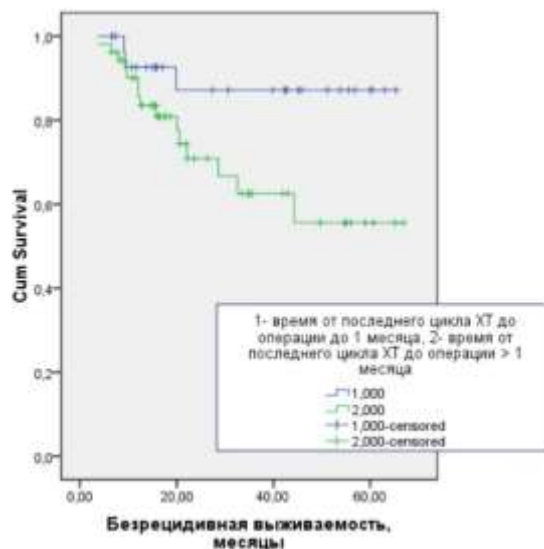


Рисунок 18 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенного оперативного вмешательства

Клиническая эффективность терапии показала высокую прогностическую значимость со снижением выживаемости (как общей, так и безрецидивной) при снижении эффективности терапии. Таким образом, прогрессирование на фоне химиотерапии является крайне неблагоприятным фактором. Так, все пациентки, имеющие прогрессирование на фоне НАХТ погибли в течение 28 месяцев. Достижение pCR в первичной опухоли, регионарных л/у и tpCR 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. Так, при остаточной опухоли более 5 см все пациентки имели прогрессирование. В разнице в трехлетней ОВ при ypT1 и ypT3 составила 25% (62,5% vs 37,5%).

Нами была проведена оценка рецепторного статуса в остаточной опухоли у 18 больных. У 8 (44,4%) пациенток отмечена дискордантность по рецепторам к эстрогену (позитивный статус), у 5 (27,8%) – по рецепторам к прогестерону. Для пациенток, у которых отмечена дискордантность, показатели выживаемости выше. Однако различия статистически недостоверны. Это может быть связано как с малым количеством наблюдений, так и с недостаточным сроком наблюдения.

Стоит также отметить, что наличие мультицентричности или лимфоваскулярной инвазии в остаточной опухоли достоверно было связано с ухудшением выживаемости. Более подробные данные представлены в таблице 21 и на рисунках 19-26.

Таблица 21 - Прогностическая значимость эффективности терапии и характеристик резидуальной опухоли.

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	Достоверность, р	3-летняя	Достоверность, р
Клинический ответ				
Полный	84,3%	<0,0001*	82,9%	<0,0001*
Частичный	71,1%		83%	
Стабилизация	50%		75%	
Прогрессирование	0%		0%	
рCR в первичной опухоли				
не достигнут	44,3%	<0,0001*	61,5%	0,001*
достигнут	89,1%		91,6%	
рCR в первичной опухоли и в лимфоузлах				
не достигнут	58,5%	0,023*	61,1%	0,042*
достигнут	83,7%		93,3%	
Резидуальная опухоль в молочной железе				
Нет (рCR)	89%	<0,0001*	91,5%	<0,0001*
Есть до 2см (урТ1)	45,7%		62,5%	
Есть от 2 до 5см (урТ2)	55,2%		65,5%	
Есть более 5см (урТ3)	0		37,5%	

Статус лимфоузлов после ХТ		0,085		0,249
cN0→ypN0	66,6%		76,7%	
cN+→ypN0	79,4%		85,9%	
cN+→ypN+	59,1%		65,2%	
Резидуальная опухоль				
ER-негативная	28,6%	0,469	66,7%	0,485
ER-позитивная	53,6%		85,7%	
Резидуальная опухоль				
PR-негативная	22,2%	0,741	67,5%	0,421
PR-позитивная	75%		100%	
Резидуальная опухоль				
Ki67<50%	62,5%	0,754	83,3%	0,519
Ki67≥50%	26,7%		66,7%	
Лимфоваскулярная инвазия		<0,0001*		0,05*
Нет	87,2%		81,8%	
есть	25%		41,7%	
Наличие некроза в опухоли		0,490		0,237
Нет	72,8%		81,8%	
есть	66,7%		66,7%	
Мультицентричность		<0,0001*		0,813
Нет	78,3%		75,2%	
есть	0%		74,6%	

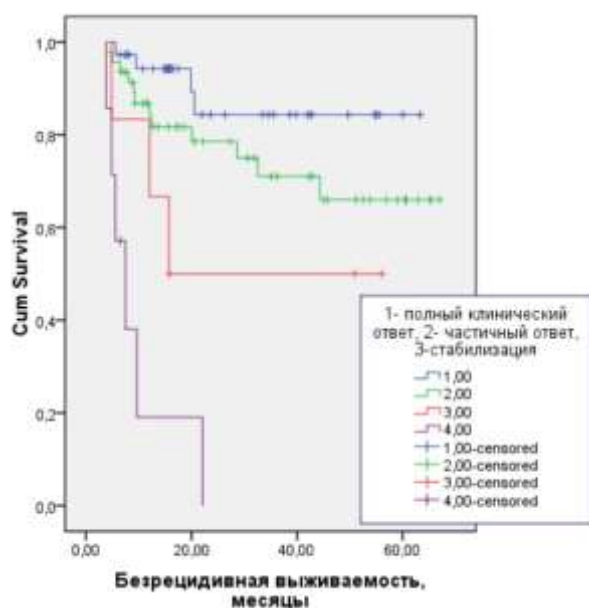


Рисунок 19 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от достигнутого клинического эффекта

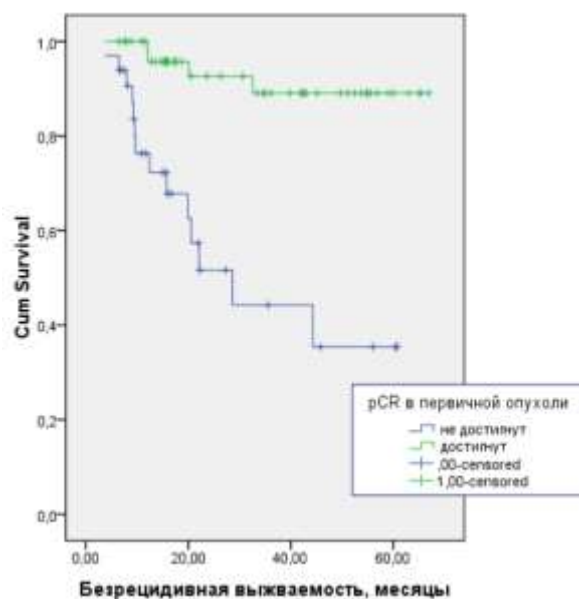


Рисунок 20 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от достигнутого патоморфологического эффекта в первичной опухоли

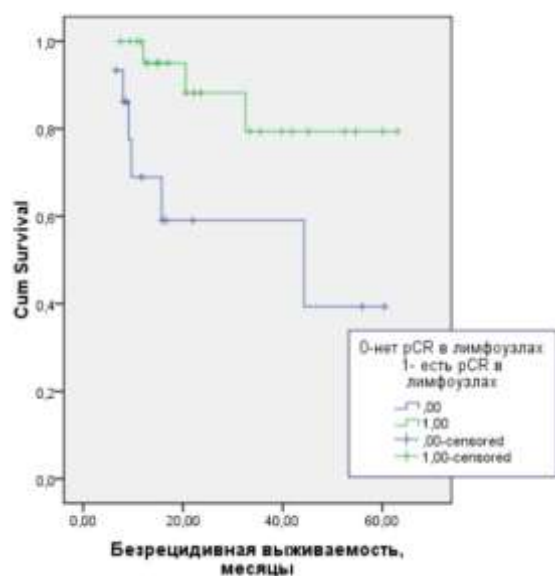


Рисунок 21 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от достигнутого патоморфологического эффекта в регионарных лимфоузлах

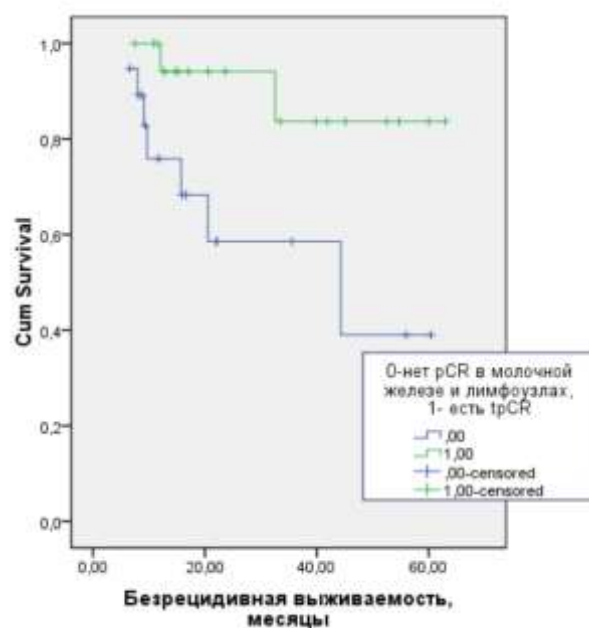


Рисунок 22 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от достигнутого патоморфологического эффекта в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах

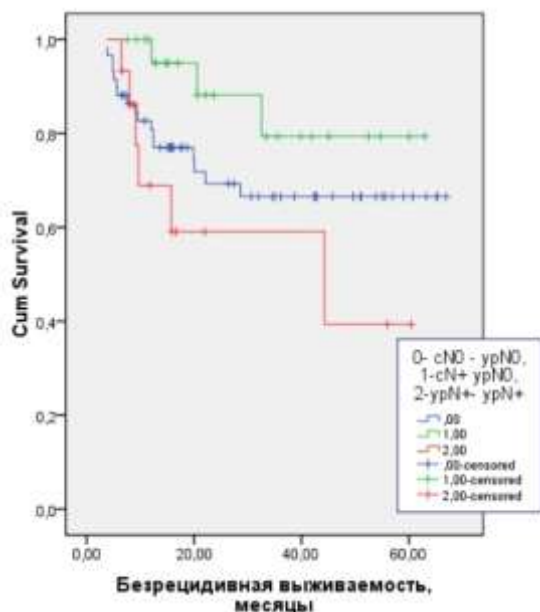


Рисунок 23 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса пораженных л/у до и после НАХТ

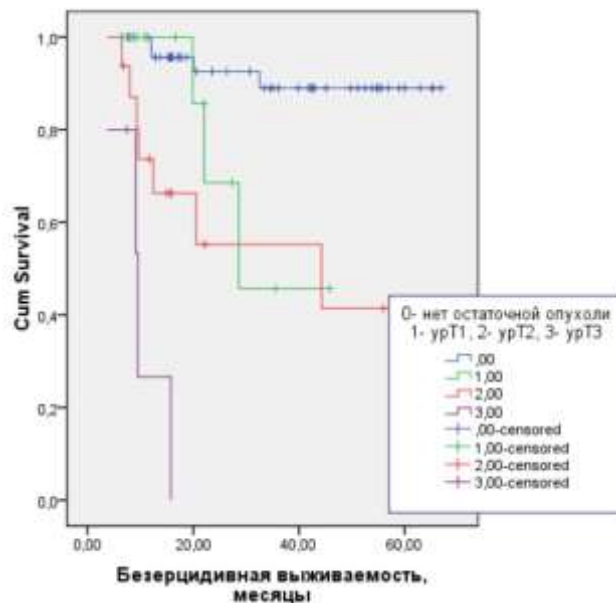


Рисунок 24 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера остаточной опухоли

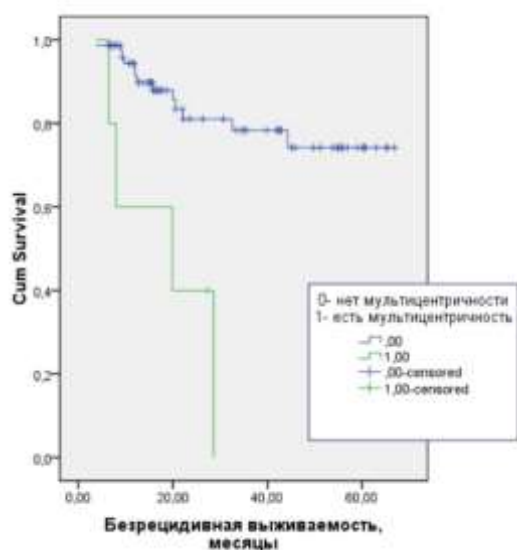


Рисунок 25 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия/отсутствия мультицентричности

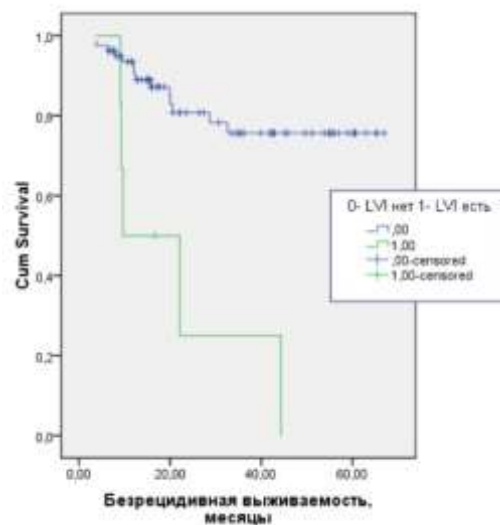


Рисунок 26 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия/отсутствия лимфо-васкулярной инвазии

3.5. Безопасность режима PlTaX

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 \geq II ст (диагноз устанавливался только после осмотра неврологом). Режим лечения характеризовался умеренной гематологической токсичностью. Клинически значимая токсичность (III-IVст, для повышения трансаминаз и периферической полинейропатии \geq II ст) представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Частота развития клинически значимых нежелательных явлений при использовании режима PlаTax.

Вид токсичности	Количество пациентов N=98
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%)

3.6. Резюме

Неoadьюватная химиотерапия в режиме цисплатин + паклитаксел показала свою высокую эффективность. Так, частота достижения полного клинического ответа (оцененного рентгенологически) была равна 37,8% среди всех пациенток.

При этом среди пациенток с первично-операбельными формами этот показатель достиг 51,2%. Полный лечебный патоморфоз в первичной опухоли был достигнут у 60,5% прооперированных пациенток, а тотальный лечебный патоморфоз – у 58,1% пациенток. Наиболее значимым предиктивным фактором оказалось одновременное наличие у пациентки $TILs \geq 5\%$ и $Ki67 \geq 50\%$ - у таких пациентов частота достижения pCR оказалась равна 75%.

Отдаленные результаты лечения больных ТН РМЖ II-III стадии в настоящем исследовании сопоставимы с международными данными. Наибольшее влияние на прогноз пациентов имели возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, степень вовлечения регионарных лимфоузлов, а также стадия заболевания: первично-локализованная или местно-распространенная (БРВ и ОВ). Кроме того, с возрастанием степени злокачественности отмечено достоверное увеличение трехлетней БРВ и ОВ. На выживаемость пациентов также достоверно влияли сроки оперативного вмешательства: лучшие результаты имели пациентки, прооперированные ранее, чем через месяц после окончания НАХТ.

Методика маркировки первичной опухоли и регионарных лимфоузлов должна стать обязательным компонентом современного неoadъювантного подхода в лечении рака молочной железы II-III стадий, поскольку позволяет после завершения лекарственного этапа спланировать оптимальный объем хирургического лечения и обеспечить высокий уровень локорегионарного контроля. Кроме того, наличие маркера в опухолевой зоне крайне важно для морфологической оценки лекарственного патоморфоза и выявления резидуальной опухолевой ткани, что позволяет эскалировать дальнейшую адъювантную терапию и улучшить прогноз больных.

Высоко достоверно выживаемость коррелировала с непосредственными результатами лечения – наилучшие результаты получены при достижении pCR и trpCR. Более того, на выживаемость влияло не только наличие остаточной опухоли, но и ее размер – с увеличением размера остаточного узла выживаемость снижалась.

Режим обладал умеренной гематологической токсичностью. Наиболее частыми клинически значимыми нежелательными явлениями были периферическая сенсорная полинейропатия (18,4%), нефротоксичность (24,5%), повышение трансаминаз (7,1%) и анемия (5,1%). Все остальные нежелательные явления встречались менее, чем у 5% пациенток.

Традиционно, более молодой возраст пациенток относится к неблагоприятным факторам прогноза, однако в нашем анализе старший возраст пациенток (≥ 60 лет) оказался неблагоприятным фактором, что послужило поводом для отдельного изучения этой группы пациенток.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ НАХТ В РЕЖИМЕ PLATAХ У ПАЦИЕНТОК С ТНРМЖ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

4.1. Клинико-морфологические характеристики опухолей у пациенток в двух возрастных группах

Нами был проведен сравнительный анализ эффективности и токсичности режима PlаТах у пациенток ≥ 60 лет и пациенток более молодого возраста.

Всего были проанализированы данные 98 пациенток, 24 (24,49%) из которых составили пациентки старшей возрастной группы. У пациенток старшего возраста 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 достоверно чаще имели меньшее соотношение PLR и NLR ($p=0,021$).

Доли протокового и более редких (метапластический и др.) гистологических подтипов были сопоставимы в обеих возрастных группах, тогда как дольковый рак чаще встречался у пациентов старшего возраста, однако различия не были статистически достоверны (8,3% vs 1,4%, $p=0,198$).

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 ≥ 60 лет на момент установки диагноза отмечалось большее вовлечение регионарных лимфоузлов (N3: 41,7% vs 18,9%). Первично-операбельными в момент стадирования были 47,3% пациенток до 60 лет и только 25,0% пациенток старшего возраста ($p=0,045$).

Достоверно чаще у пациенток старшего возраста отмечались умереннодифференцированные опухоли (63,6% vs 35,4%, $p=0,021$). Не получено достоверных различий уровня экспрессии гормональных рецепторов (0, 1+ или 2+), уровня Ki67, наличия или отсутствия лимфо-вазкулярной инвазии и наличия или отсутствия некрозов в первичной опухоли. Тем не менее, у пациентов старшей возрастной группы достоверно чаще был получен 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 ($p=0,027$). Более подробные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Клинико-морфологические характеристики опухолей в обеих группах.

Характеристики	<60 лет	≥60 лет	p
Метаболический синдром			
Глюкоза и ИМТ в норме	33 (51,6%)	2 (10,0%)	0,003
Глюкоза или ИМТ выше нормы	25 (39,1%)	16 (80,0%)	
Глюкоза и ИМТ выше нормы	6 (9,4%)	2 (10,0%)	
Гистологический подтип			
Протоковый	68 (91,9%)	21 (87,5%)	0,210
Дольковый	1 (1,4%)	2 (8,3%)	
Редкие подтипы	5 (6,8%)	1 (4,2%)	
Размер опухоли			
T0	1 (1,4%)	0 (0%)	0,364
T1	4 (5,4%)	1 (4,2%)	
T2	34 (45,9%)	6 (25,0%)	
T3	7 (9,5%)	4 (16,7%)	
T4	28 (37,8%)	13 (54,2%)	
Поражение регионарных лимфоузлов			
N0	19 (25,7%)	4 (16,7%)	0,046
N1	31 (41,9%)	5 (20,9%)	
N2	10 (13,5%)	5 (20,8%)	
N3	14 (18,9%)	10 (41,7%)	

Стадии			
Первично-операбельные	35 (47,3%)	6 (25,0%)	0,045
Местно-распространенные	39 (52,7%)	18 (75,0%)	
Степень дифференцировки			
G2	23 (35,4%)	14 (63,6%)	0,021
G3	42 (64,6%)	8 (36,4%)	
ER			
0 баллов	68 (91,4%)	19 (86,4%)	0,485
1-2 балла	6 (8,6%)	3 (13,6%)	
PR			
0 баллов	71 (95,7%)	20 (90,9%)	0,386
1-2 балла	3 (4,3%)	2 (9,1%)	
ER/PR			
0 баллов	67 (90,0%)	17 (77,3%)	0,08
1-2 балла	7 (10,0%)	5 (22,7%)	
Her2			
0	44 (60,0%)	8 (36,4%)	0,045
1+/2+	30 (40,0%)	14 (63,6%)	
Ki67			
До 80%	37 (50,0%)	12 (54,5%)	0,445
80% и более	37 (50,0%)	10 (45,5%)	
Лимфоваскулярная инвазия в первичной опухоли	4 (6,2%)	2 (9,1%)	0,652
Некрозы в первичной опухоли	2 (3,1%)	1 (4,8%)	0,724
Мутации BRCA1/2	22 (40,0%)	1 (7,7%)	0,027
TILs \geq 5%	24 (64,9%)	8 (80,0%)	0,362

NLR			
<2	28 (41,8%)	16 (69,6%)	0,021
≥2	39 (58,2%)	7 (30,4%)	
PLR			
<150	28 (41,8%)	16 (69,6%)	0,021
≥150	39 (58,2%)	7 (30,4%)	

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 16,2% пациенток более молодого возраста ($p=0,0001$). Нами отмечено, что пациенткам старшего возраста достоверно чаще проводились операции бóльшего объема. Так, РМЭ была выполнена 95,2% пациенток ≥ 60 лет и 56,9% пациенток более молодого возраста. Это может быть связано как с большим распространением опухоли на момент установки диагноза, так и с меньшим стремлением пациенток старшего возраста к сохранению молочной железы. Пациенткам производился одинаковый объем лимфодиссекции, однако у пациенток более старшего возраста отмечено достоверно большее поражение регионарных лимфоузлов на этапе морфологической оценки ($p=0,034$). Более подробные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Характеристика проведенного лечения в двух группах.

Характеристики	<60 лет	≥60 лет	p
Число курсов химиотерапии			
1	2 (2,7%)	2 (8,3%)	0,003*
2	3 (4,1%)	4 (16,7%)	
3	1 (1,4%)	2 (8,3%)	
4	6 (8,1%)	5 (20,8%)	
5	13 (17,6%)	6 (25,0%)	
6	49 (66,2%)	5 (20,8%)	

Число курсов химиотерапии			
4 курса и менее	12 (16,2%)	13 (54,2%)	0,0001*
5-6 курсов ХТ	62 (83,8%)	1 (45,8%)	
Хирургическое лечение			
РМЭ	37 (56,9%)	20 (95,2%)	0,005*
РР	14 (21,5%)	1 (4,8%)	
Подкожная МЭ + реконструкция	14 (21,5%)	0 (0%)	
Количество удаленных л/у			
До 5 л/у	6 (9,5%)	2 (9,5%)	0,958
5-10 л/у	16 (25,4%)	6 (28,6%)	
10 и более л/у	41 (65,1%)	13 (61,9%)	
Число лимфоузлов с метастазами			
0	43 (72,9%)	9 (47,4%)	0,034*
1	9 (15,3%)	2 (10,5%)	
2	4 (6,8%)	2 (10,5%)	
3	1 (1,7%)	2 (10,5%)	
4	1 (1,7%)	1 (5,3%)	
5	0 (0%)	2 (10,5%)	
7	0 (0%)	1 (5,3%)	
8	1 (1,7%)	0 (0%)	

4.2. Непосредственная эффективность терапии в P1aTax в двух возрастных группах

Клинический ответ достоверно не отличался в обеих подгруппах, однако стоит отметить, что полный клинический эффект (оцененный лучевыми методами

обследования) был достигнут у 41,9% пациенток моложе 60 лет и у 25,0% пациенток ≥ 60 лет. В то же время, клиническое прогрессирование на фоне НАХТ отмечалось у 5,4% и 12,5% пациентов, соответственно. Нами были получены также достоверные различия в обеих группах по степени достижения полной патоморфологической регрессии первичной опухоли в пользу пациентов более молодого возраста: 67,7% против 42,9% ($p=0,042$). Также получена достоверная разница в достижении полного лечебного патоморфоза в молочной железе \pm регионарных лимфоузлах при их поражении (tpCR): 57,7% vs 38,5%, $p=0,03$. Более подробные данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Эффективность терапии в двух группах.

Характеристики	Пациенты <60 лет	Пациенты ≥ 60 лет	p
Клинический ответ			
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%)	
Степень лечебного патоморфоза в первичной опухоли			
I	3 (4,7%)	3 (14,3%)	0,140
II	7 (10,9%)	5 (23,8%)	
III	11 (17,2%)	4 (19,0%)	
IV	43 (67,2%)	9 (42,9%)	
Лечебный патоморфоз в первичной опухоли			
Полный	44 (67,7%)	9 (42,9%)	0,042*
Неполный	21 (32,3%)	12 (57,1%)	

Лечебный патоморфоз в первичной опухоли ± лимфоузлов			0,03*
Полный (pCR)	15 (57,7%)	5 (38,5%)	
Неполный	11 (42,3%)	8 (61,5%)	

4.3. Отдаленные результаты лечения в двух возрастных группах

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%). В целом, висцеральное поражение отмечено у 36,4% пациентов старше 60 лет и у 17,1% пациентов моложе 60 лет ($p<0,05$). Более подробно данные по выживаемости представлены в таблице и на рисунках 27-31 и в таблице 26.

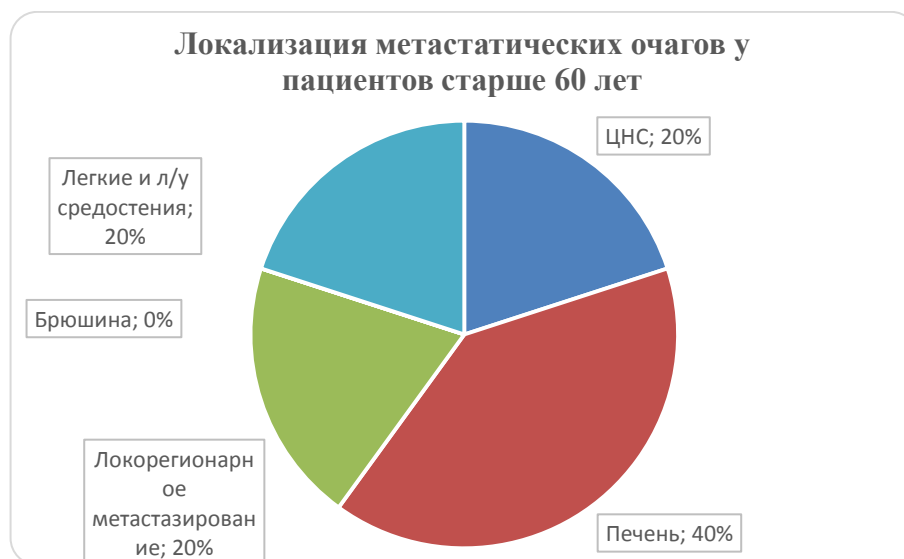


Рисунок 27 - Локализация метастатических очагов у пациентов ≥ 60 лет

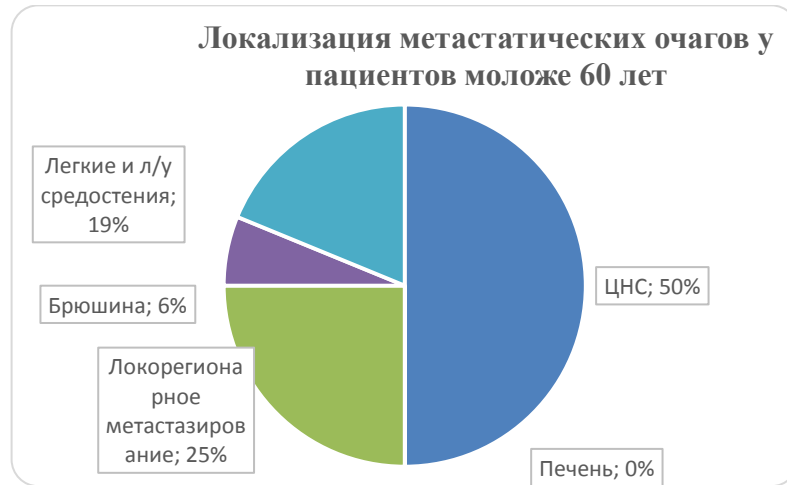


Рисунок 28 - Локализация метастатических очагов у пациентов <60 лет

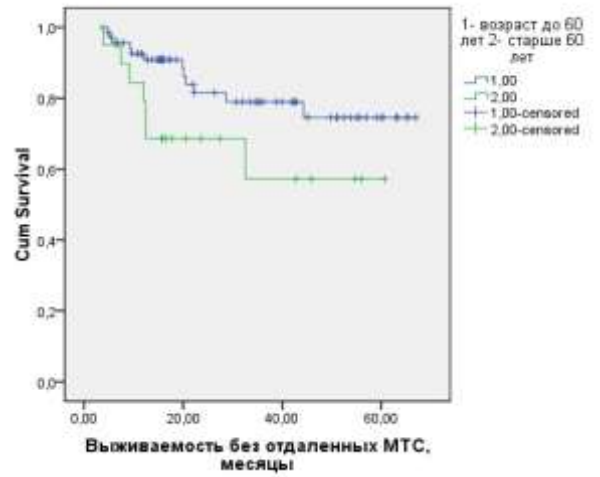
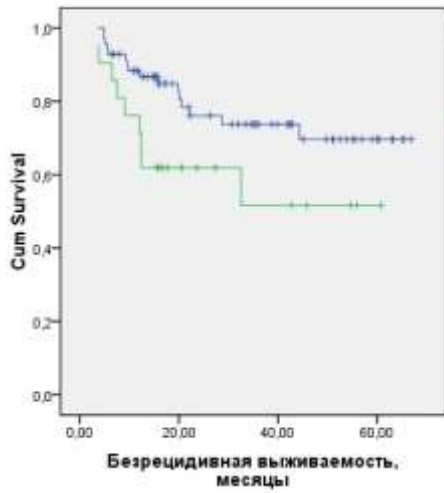


Рисунок 29 - БРВ в группах <60 и ≥60 лет

Рисунок 30 - ВБОМ в группах <60 и ≥60 лет

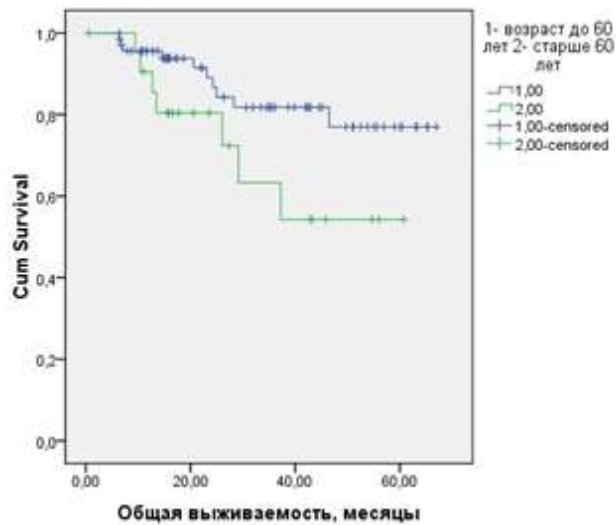
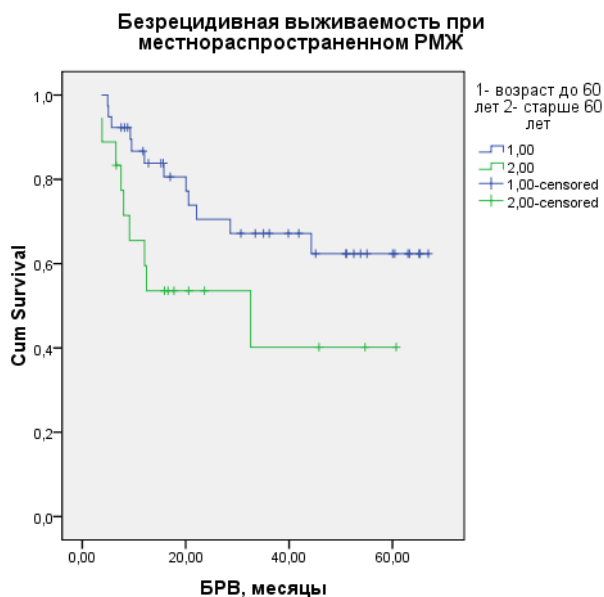
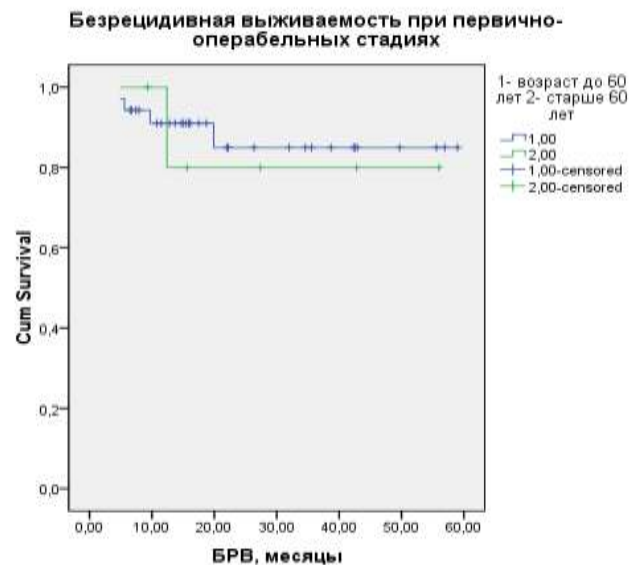


Рисунок 31 – ОВ в группах <60 и ≥60 лет.

Таблица 26 - Выживаемость у больных моложе и старше 60 лет

Выживаемость (трёхлетняя)	<60 лет	≥60 лет	Достоверность, р
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). Нами было показано, что среди пациенток с ранним раком молочной железы не было достоверных различий в выживаемости. Вместе с тем, среди пациенток с местно-распространённым раком молочной железы пациентки старшей возрастной группы имели достоверно худшую выживаемость (рис. 32-34, табл.27).

**Рисунок 32 – БРВ при местно-распространённом РМЖ****Рисунок 33 - БРВ при раннем РМЖ**

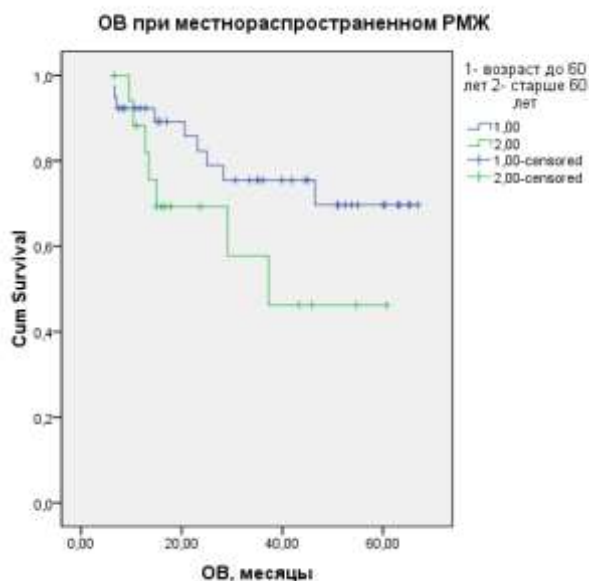


Рисунок 34 - ОВ при местно-распространённом РМЖ

Таблица 27 – 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	

4.4. Токсичность терапии

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 у пациентов до 60 лет отмечалась в 17,6% случаев, тогда как у пациенток второй группы частота встречаемости этого

нежелательного явления составила 21,7% ($p=0,653$). Другие нежелательные явления существенно не различались в обеих подгруппах. Более подробно данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Сравнительная токсичность терапии в двух группах

Характеристики	Пациенты <60 лет	Пациенты ≥ 60 лет	p
Анемия	4 (5,4%)	1 (4,1%)	0,811
Тромбоцитопения	1 (1,4%)	1 (4,1%)	0,377
Рвота	3 (4,1%)	0 (0%)	0,327
Диарея	1 (1,4%)	0 (0%)	0,573
Гепатотоксичность	6 (8,1%)	1 (4,1%)	0,543
Нефротоксичность	12 (16,2%)	12 (50,0%)	0,0001
Реакция гиперчувствительности	2 (2,7%)	0 (0%)	0,426
Периферическая сенсорная полинейропатия	13 (17,6%)	5 (20,8%)	0,653
Ототоксичность	2 (2,7%)	0 (0%)	0,426
Клинически значимая нейтропения	3 (4,1%)	1 (4,1%)	0,951
Фебрильная нейтропения	1 (1,4%)	0 (0%)	0,575

4.5. Резюме

Доля пациентов 60 лет и старше с диагностированным ТНРМЖ, представленная в нашей выборке, сопоставима с международными данными. По результатам нашего анализа пациентки старшей возрастной группы имели худшие результаты неоадьювантной терапии: это продемонстрировано меньшей долей достижения полного клинического и полного патоморфологического ответа. Такие результаты могут быть связаны как с более поздним выявлением заболевания (что также было показано в нашем анализе), так и с достоверно меньшим количеством окончанных курсов неоадьювантной химиотерапии в

запланированном режиме. В свою очередь, меньшее количество курсов связано с более часто регистрируемой клинически значимой токсичностью (нефропатия, периферическая сенсорная полинейропатия). Это говорит о том, что при назначении неоадьювантной химиотерапии более пристальное внимание следует уделять анализу возможных нежелательных явлений, которым более подвержены пациенты старшей возрастной группы.

Отдельного обсуждения заслуживают отдаленные результаты лечения. Худшая выживаемость (как без прогрессирования, так и общая), полученная по результатам нашего анализа, скорее всего связана с неудовлетворительным клиническим и патоморфологическим эффектом, достигнутым при первичном лечении пациенток. Тем не менее, обращают на себя внимание различные паттерны метастазирования в разных возрастных группах. Так, если для пациенток младше 60 лет более характерно поражение центральной нервной системы (головной мозг, оболочки), то для пациенток старшего возраста более характерной локализацией обнаружения отдаленных метастазов были печень и легкие. На сегодняшний момент нам сложно объяснить эти данные, однако мы предполагаем, что это связано с первую очередь с большей гетерогенностью опухоли у пациентов старшей возрастной группы и возможным присутствием люминального клона, нечувствительного к химиотерапии, который реализуется в висцеральном поражении.

ГЛАВА 5. 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).

5.1. Значение индексов NLR и PLR

Значение NLR и PLR рассчитывалось исходя из значений тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, взятой до начала лечения. Данные были доступны для 90 пациенток. Пограничные значения ($</\geq 2$ и $</\geq 150$) были взяты из литературных источников [101]. Распределение по значениям PLR и NLR представлено в таблице 29.

Таблица 29 - Распределение пациентов по значению индексов NLR и PLR

Характеристика	Количество пациентов
NLR	
<2	44
≥ 2	46
PLR	
<150	44
≥ 150	46

При корреляционном анализе не было обнаружено взаимосвязи между значением NLR или PLR и достижением полного лечебного патоморфоза. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Прогностическое значение NLR и PLR

Факторы	pCR		p
	Не достигнут	Достигнут	
NLR			
<2	14 (35,9%)	25 (64,1%)	0,410
≥ 2	18 (45,0%)	22 (55,0%)	

PLR			
<150	15 (39,5%)	23 (60,5%)	0,857
≥150	17 (41,5%)	24 (58,5%)	

При анализе отдаленных результатов лечения было показано, что оба индекса не имели влияния на безрецидивную выживаемость: несмотря на большой численный разрыв, различия так и не достигли статистической значимости. Индекс NLR не оказывал влияния и на общую выживаемость несмотря на тенденцию к увеличению общей выживаемости при меньшем значении (88,7% vs 72,1%, $p=0,06$). Интересным оказалось влияние индекса PLR на общую выживаемость – с возрастанием индекса выживаемость снижалась (92,4% vs 73,4%, $p=0,01$). Более подробные данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Прогностическое значение NLR и PLR

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
Соотношение NLR				
NLR<2	81,6%	0,08	88,7%	0,06
NLR≥2	61%		72,1%	
Соотношение PLR				
PLR<150	79,2%	0,09	92,4%	0,01*
PLR≥150	61,4%		73,4%	

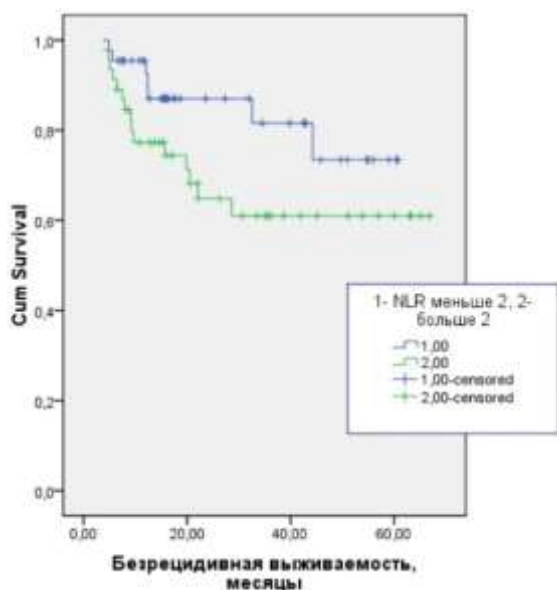


Рисунок 35 - БРВ у пациентов с $NLR < 2$ и $NLR \geq 2$

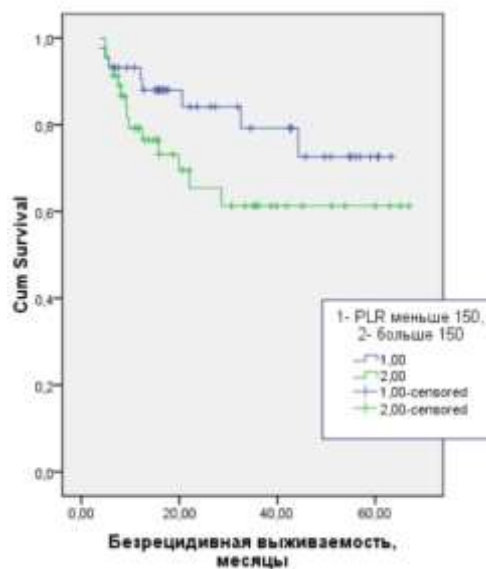


Рисунок 36 - БРВ у пациентов с $PLR < 150$ и $PLR \geq 150$

5.2. Значение TILs в первичной опухоли.

В морфологическом материале, полученном до начала лечения, было подсчитано количество TILs, а затем проведен корреляционный анализ. Данные были доступны для 47 пациентов. У 15 пациентов был зарегистрирован высокий ($\geq 5\%$), у 32 пациентов – низкий ($< 5\%$) уровень TILs.

Уровень TILs 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 $\geq 5\%$ и уровне Ki67 $\geq 50\%$ полный лечебный патоморфоз был достигнут у 75% пациенток. Более подробные данные представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Предиктивное значение TILs и сочетания TILs с Ki67

Факторы	bpCR		tpCR	
	Не достигнут	Достигнут	Не достигнут	Достигнут
TILs				
< 5%	8 (61,5%)	5 (38,5%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
≥ 5%	10 (31,2%)	22 (69,8%)	12 (37,5%)	20 (62,5%)
Достоверность, p	0,05*		0,049*	
TILs ≥ 5% + Ki67 ≥ 50%	6 (25,0%)	18 (75%)	6 (25,0%)	18 (75,0%)
TILs < 5 % или TILs ≥ 5% + Ki67 < 50%	12 (57,1%)	9 (42,9%)	13 (65,0%)	7 (35,0%)
Достоверность, p	0,028*		0,008*	

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, так и ОВ. Более подробные данные представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Прогностическое значение TILs и сочетания TILs с Ki67

Фактор	БРВ		ОВ	
	3-летняя	p	3-летняя	p
TILs в первичной опухоли				
<5%	47,7%	0,08	65,5%	0,3
5 и более %	70,9%		84%	

TILs и уровень Ki67				
TILs \geq 5% и Ki67 \geq 50%	76,1%	0,07	92,9%	0,063
TILs \geq 5% и Ki67 $<$ 50%/TILs $<$ 5%	50%		62,5%	

5.3. Значение различных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови.

До начала лечения всем пациенткам проводился забор крови с целью определения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в периферической крови. Были проанализированы данные о значимости некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов, чья предиктивная и/или прогностическая значимость была продемонстрирована ранее. Данные были доступны для 70 пациенток. Значение было оценено как нормальное, если оно было менее или равно медиане значения в контрольной группе здоровых женщин (n=26). В таблице 34 представлены данные по распределению пациенток в зависимости от уровня субпопуляций Т-лимфоцитов.

Таблица 34 - Распределение пациентов по уровню субпопуляций лимфоцитов

Субпопуляция	$\leq N$	$> N$
CD8 ⁺	19 (27,1%)	51 (72,9%)
NKT	25 (35,7%)	45 (64,3%)
NK	36 (51,4%)	34 (48,6%)
CD25 ⁺ (посчитано для 66 пациентов)	34 (51,5%)	32 (48,5%)
NKT и CD25 ⁺ (посчитано для 28 пациентов)	11 (39,3%)	17 (60,7%)

При анализе влияния уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов на достижение pCR было получено, что наибольшую предиктивную значимость имеет увеличение субпопуляции NKT и одновременное увеличение субпопуляций NKT и CD25⁺. У пациентов в таком субпопуляционном составе достоверно увеличивался шанс достижения pCR в первичной опухоли (таблица 35). Также стоит отметить, что для пациентов с NKT >N также достоверно (p=0,01) увеличивался шанс достижения trCR.

Таблица 35 - Предиктивная значимость субпопуляций лимфоцитов в периферической крови

Субпопуляция	pCR		Достоверность, p
	Не достигнут	Достигнут	
CD8 ⁺			
≤N	7 (43,8%)	9 (56,2%)	0,372
>N	14 (31,8%)	30 (68,2%)	
NKT			
≤N	13 (54,2%)	11 (45,8%)	0,01
>N	8 (22,2%)	28 (77,8%)	
NK			
≤N	12 (35,3%)	22 (64,7%)	0,956
>N	9 (34,6%)	17 (65,4%)	
CD25 ⁺			
≤N	9 (32,1%)	19 (67,9%)	0,778
>N	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
NKT и CD25 ⁺			
≤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⁺, CD25⁺ и наличие одновременного повышения уровней NKT и CD25⁺. Уровень NK и NKT-клеток не оказывал существенного влияния на прогноз. Данные более подробно представлены ниже в таблице 36 и на рисунках 37-42.

Таблица 36 - Прогностическая значимость различных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Иммунные маркеры	3-летняя БРВ, %	3-летняя ОВ
CD8 ⁺		
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 ⁺		
N	57,9%	69,1%
>N	73,9%	84,2%
p	0,049* [HR 1,955]	0,031 [HR 3,692]
NKT и CD25 ⁺		
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

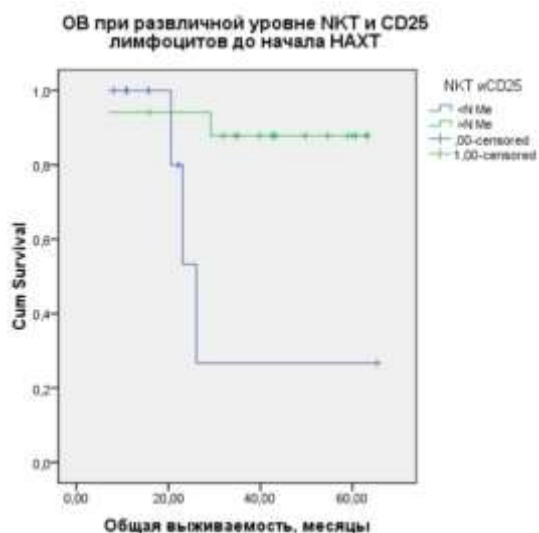


Рисунок 37 - ОВ в зависимости от NKT и CD25⁺



Рисунок 38 - БРВ в зависимости от NKT и CD25⁺

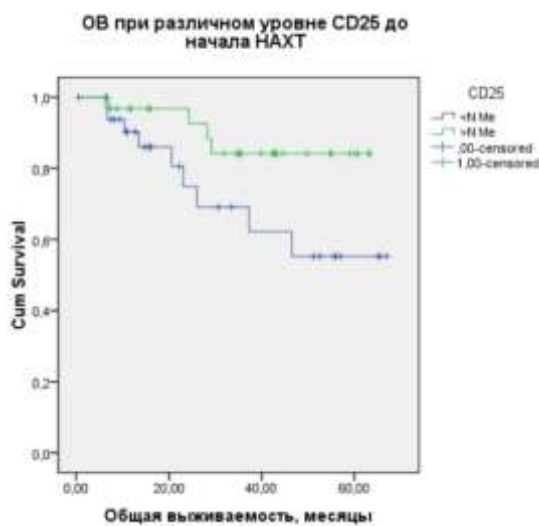


Рисунок 39 - ОВ в зависимости от CD25⁺

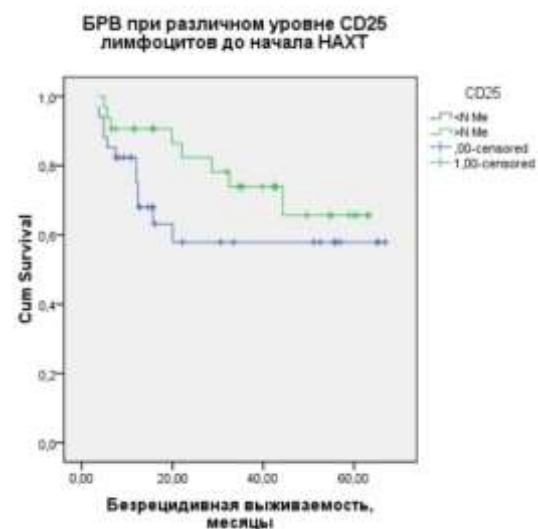


Рисунок 40 - БРВ в зависимости от CD25⁺

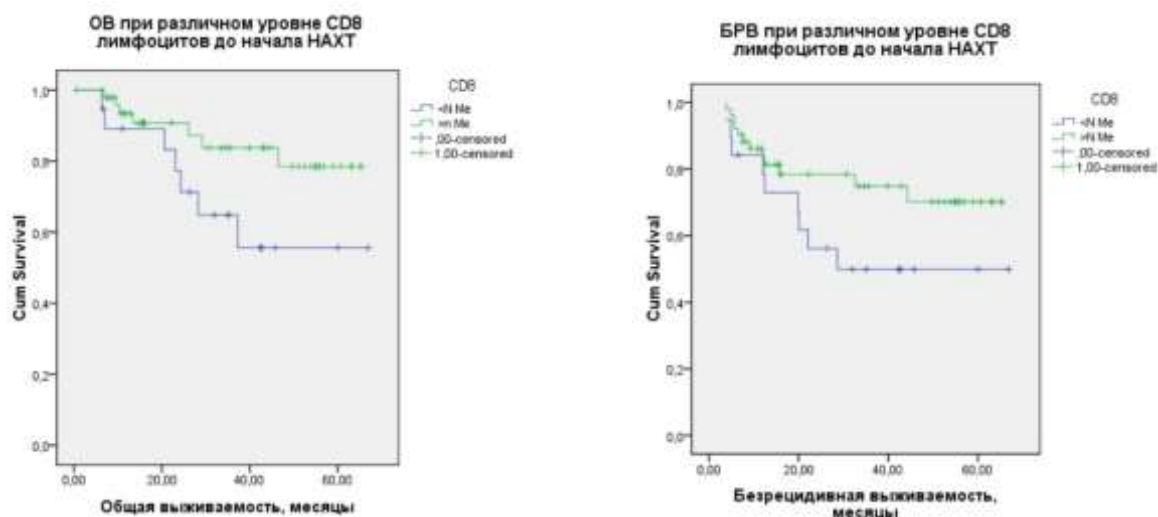


Рисунок 41 - ОВ в зависимости от **Рисунок 42** - БРВ в зависимости от $CD8^{+}$

При более подробном анализе характера метастазирования, были получены данные о выраженном снижении риска висцеральных метастазов при высоком уровне $CD8^{+}$: 42,1% vs 15,7% ($p=0,019$). Для остальных субпопуляций не было выявлено значимых корреляций с характером метастазирования опухоли.

5.4. Резюме

Иммунная система играет ключевую роль в развитии опухолевого процесса. Это демонстрируют данные литературы и собственные данные, изложенные выше. Более того, значение имеет не только локальный иммунный ответ, то и системная реакция.

По результатам проведенного анализа индексы NLR и PLR не были значимыми с точки зрения достижения pCR, однако имели значение для улучшения отдалённых результатов лечения при их снижении. Снижение этих индексов свидетельствует о повышении количества лимфоцитов относительно других форменных элементов крови. Таким образом, активация иммунной системы, по всей видимости, играет значимую роль на этапе эрадикации микрометастазов и, таким образом, ведет к увеличению выживаемости.

Результаты исследования показали достоверную значимость индекса PLR в отношении общей выживаемости. Его снижение (уменьшение тромбоцитов и увеличение лимфоцитов) вело к увеличению выживаемости. Возможно, не только

активация иммунного ответа, но и снижение вязкости крови ведет к лучшим результатам лечения за счет улучшения доставки лекарственного препарата к возможным микрометастазам или за счет снижения риска тромботических осложнений у больных. Такие осложнения, в свою очередь, могут привести как к отсрочке лечения, так и к летальному исходу (не зафиксировано в нашем исследовании).

Предиктивное значение уровня TILs было многократно продемонстрировано в различных исследованиях. Результаты исследования подтвердили, что высокий уровень TILs имел высоко достоверную предиктивную значимость относительно достижения pCR в первичной опухоли: 69,8 vs 38,5% ($p=0,05$). Это объясняется тем, что TILs является маркером локального иммунного ответа, и, таким образом, свидетельствует об активации иммунной системы относительно опухолевого процесса.

Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови позволило выделить наиболее ценные популяции с точки зрения предиктивной и прогностической значимости. Так, повышение уровня NKT -клеток и сочетание повышения NKT и CD25⁺ имело наибольшее значение для достижения pCR. Сочетание повышения NKT и CD25⁺ также прогнозировало увеличение общей и безрецидивной выживаемости наряду с повышением субпопуляций CD25⁺ и CD8⁺. Роль каждой конкретной субпопуляции нуждается в дальнейшем изучении. Таким образом, эти данные могут служить обоснованием для дальнейшего исследования влияния субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови на результаты лечения пациенток с ТН РМЖ II-III стадий.

Клинический пример 1.

Пациентка К, 35 лет, в 11.2015 года в НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России установлен диагноз: BRCA-1 ассоциированный рак правой молочной железы T2N3M0; при биопсии верифицирован инвазивный рак неспецифического типа G3, тройной негативный фенотип, Ki67- 95%, TILs- 60%, при тонкоигольной биопсии подмышечного и аксиллярного лимфоузлов подтверждены метастазы рака. Перед началом неoadъювантного лечения

выполнена маркировка опухоли молочной железы двумя титановыми метками (рис. 43А). Больной проведено 6 циклов НАХТ по схеме PlаТах, с полным клинико-рентгенологическим ответом; после НАХТ в молочной железе при клиническом осмотре, маммографии и УЗИ определялись только 2 титановых метки, увеличенные регионарные лимфоузлы перестали визуализироваться (рис. 43Б).

Пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией экспандером, по данным планового морфологического исследования – картина полного лекарственного патоморфоза в молочной железе и в лимфоузлах (trCR). В адъювантном режиме проведена лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока, вторым этапом выполнена замена экспандера на имплант и профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией имплантом. В течение 42 месяцев наблюдения пациентка жива, без признаков прогрессирования.

Кровь больной, взятая до начала НАХТ, была заморожена, и включена в изучение иммунных маркеров в рамках настоящего исследования. Было выявлено высокое содержание CD8+, NKT, CD25 и соотношения NKT/CD25, что, по нашим данным, ассоциируется с благоприятным прогнозом заболевания. Кроме того, наличие в опухоли высокого уровня Ki67 (95%) и TILs (60%) способствовали достижению полного морфологического ответа. Таким образом, несмотря на наличие местно-распространенной стадии тройного негативного РМЖ, совокупность достигнутого trCR и высоких показателей иммунного статуса пациентки отразилась на высоких показателях выживаемости и отсутствии прогрессирования в течении 42 месяцев.

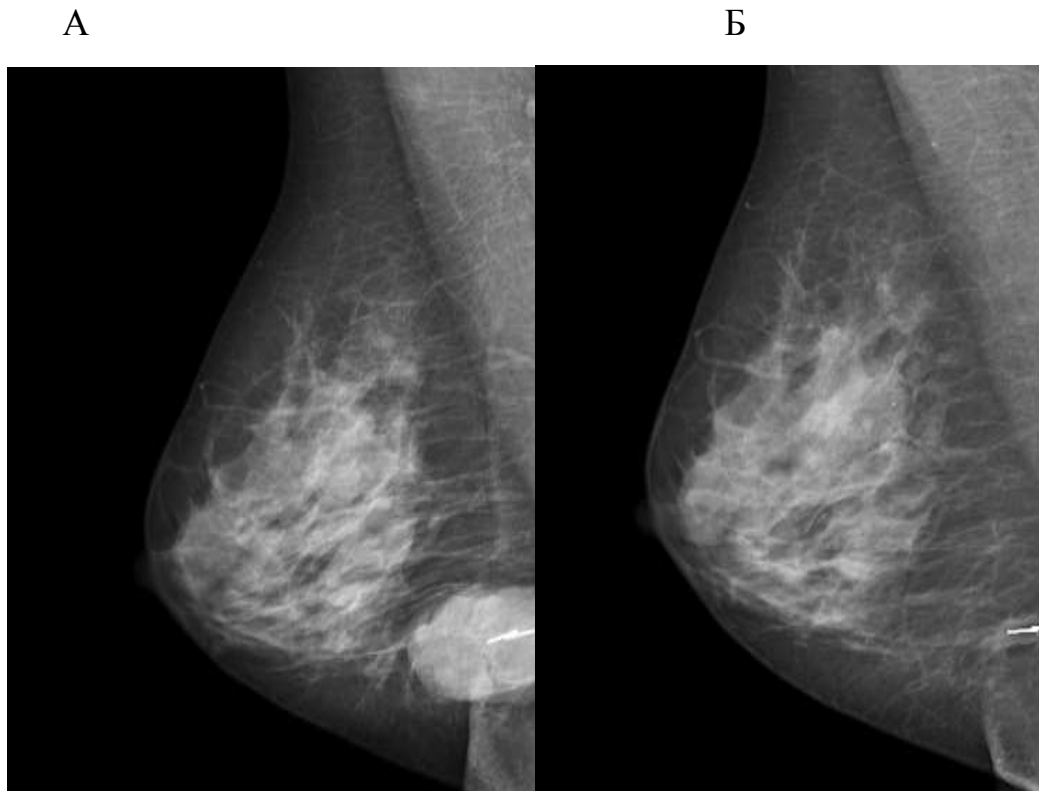


Рисунок 43 – А – перед началом ХТ в опухоль молочной железы установлены две титановых метки; Б – полный рентгенологический ответ, опухоль не определяется, видны только метки

Клинический пример 2.

Пациентка В, 62 года, в 08.2015 года в НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России установлен диагноз: рак левой молочной железы T2N1M0, мультифокальный рост; по данным core-биопсии опухоли молочной железы: инвазивный рак неспецифического типа G2, тройной негативный фенотип, Ki67- 80%, TILs- 80%, метастаз в аксиллярный лимфоузел верифицирован при тонкоигольной биопсии (рис.44).

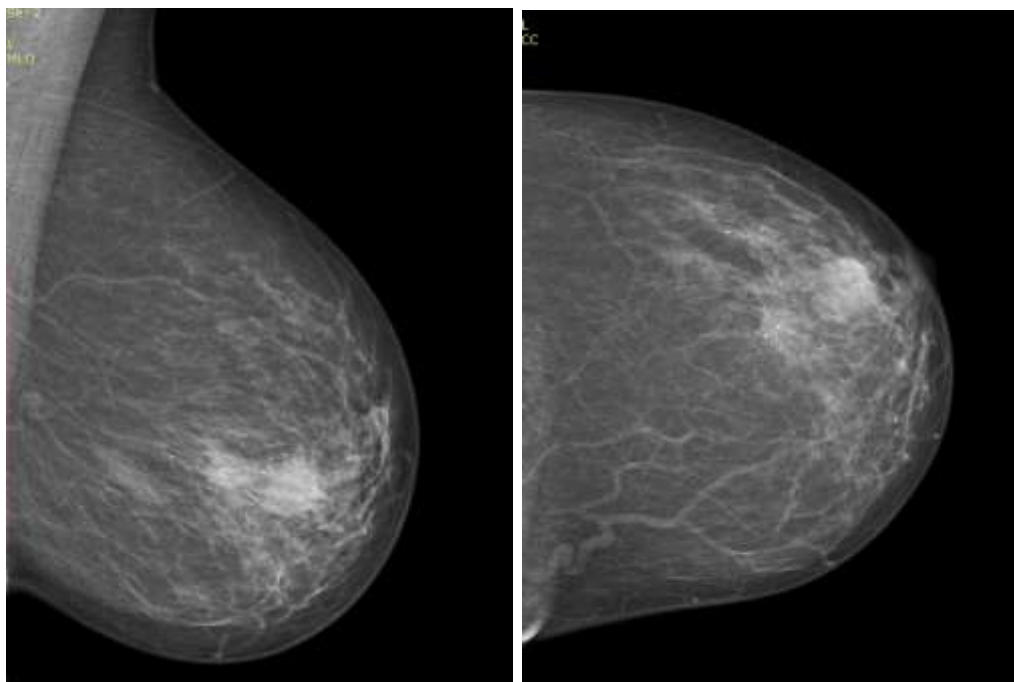


Рисунок 44 – Мультифокальный рак левой молочной железы (до начала НАХТ)

В анализе крови, взятой перед началом НАХТ определялись низкие уровни соотношений NLR (0,624) и PLR (84,2). Перед началом неoadъювантного лечения выполнена маркировка двух узлов в молочной железе (установлено 3 метки). Больной проведено 6 циклов НАХТ по схеме PlаТах, с полным ответом, при обследовании после НАХТ в молочной железе и лимфоузлах опухолевого поражения не выявлено, определялись только 3 титановых метки (рис.45).

Пациентке выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. По данным планового морфологического исследования – картина $trCR$ в молочной железе и в лимфоузлах. В адъювантном режиме проведена лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока. Время наблюдения за больной – 46 месяцев, признаков прогрессирования не отмечено.

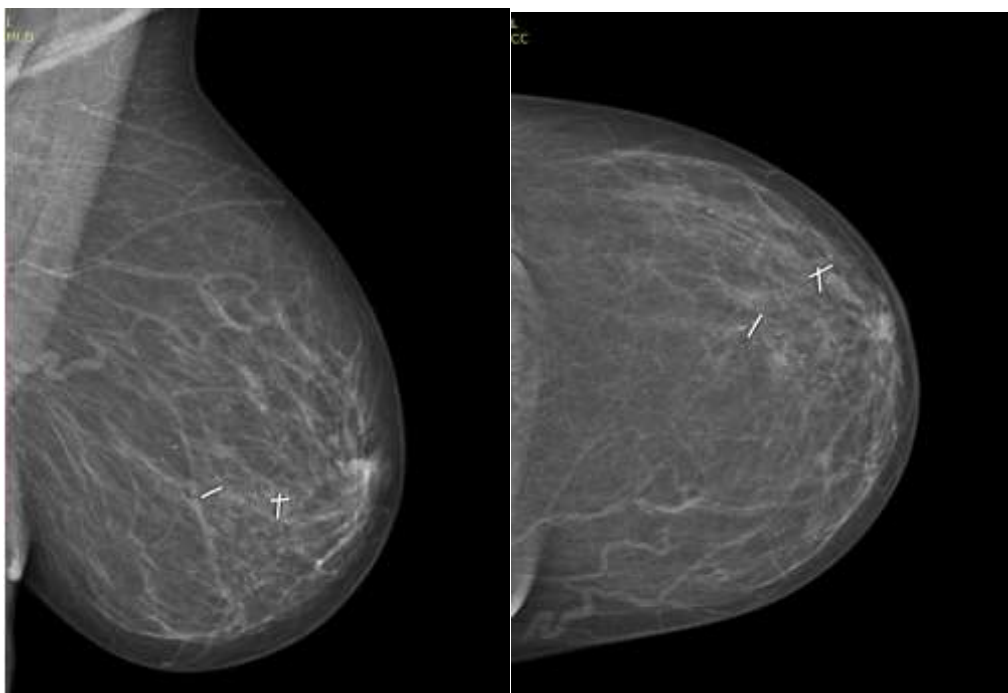


Рисунок 45 – Контрольная маммография после 6 циклов ХТ (полный рентгенологический ответ)

В анализе крови, взятой и замороженной до начала НАХТ, были определены в рамках настоящего исследования показатели иммунного статуса; было выявлено высокое содержание NKT и CD25. Таким образом, несмотря на возраст старше 60 лет, наличие ряда факторов благоприятного прогноза, а именно – низкий уровень NLR и PLR, tpCR (достижению которого могли способствовать высокий уровень TILs и Ki67), а также хороший иммунный профиль отразились на отсутствии прогрессирования заболевания в течении 46 месяцев у данной пациентки.

Клинический пример 3.

Пациентка В. 40 лет, обратилась в НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России в 02.2015 года с жалобами на отек и инфильтрацию правой молочной железы. При дообследовании выявлен рак правой молочной железы T4dN3M0, первичная отечно-инфильтративная форма, метастазы в аксиллярные и подключичные лимфоузлы (рис.46). При медико-генетическом консультировании значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 не было выявлено. Признаков отдаленного метастазирования не отмечено.



Рисунок 46 – Клинический осмотр пациентки до начала НАХТ

При core- биопсии аксиллярных лимфоузлов верифицирован инфильтративный рак неспецифического типа G3, тройной негативный подтип, Ki67-80%, TILs- 10%. С учетом первичной отечно-инфильтративной формы заболевания маркировка опухоли молочной железы не проводилась. Больной проведено 6 циклов неoadьювантной химиотерапии по схеме PlaTax, с выраженным частичным клиническим ответом: существенно сократился отек и инфильтрация правой молочной железы (рис. 47) при маммографии и УЗИ признаков опухолевого поражения молочной железы и регионарных лимфоузлов нет – полный рентгенологический ответ.



Рисунок 47 - Клинический осмотр пациентки после 6 циклов НАХТ в режиме PlaTax

Пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа по Маддену. При морфологическом исследовании – картина $trCR$, признаков резидуальной опухоли в молочной железе и в 15 регионарных лимфоузлах нет. Больной проведена адъювантная лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока, рекомендовано динамическое наблюдение.

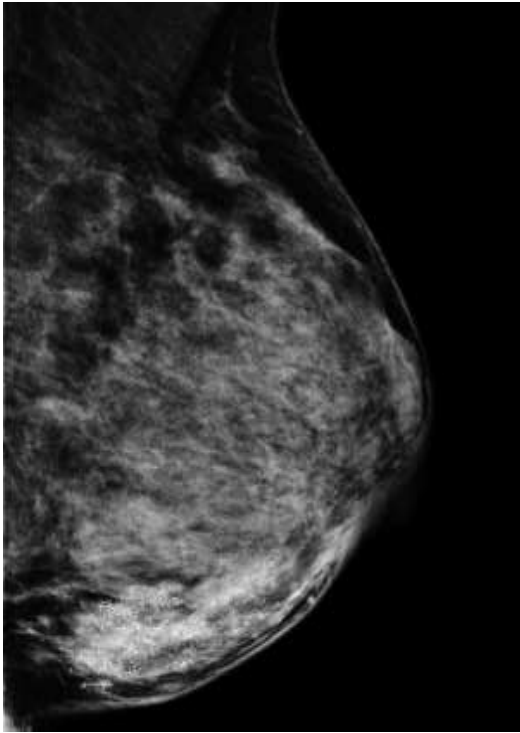
Спустя 7 месяцев появились жалобы на головные боли нарастающего характера, тошноту и рвоту. Пациентке выполнено комплексное обследование, при котором выявлено метастатическое поражение головного мозга, как единственный признак прогрессирования заболевания. Больная получала последовательную терапию по поводу прогрессирования РМЖ (доцетаксел + карбоплатин, эрибулин, капецитабин), погибла от дальнейшего прогрессирования заболевания; БРВ составила – 15 месяцев, ОВ- 23 месяца.

Кровь больной, взятая до начала НАХТ, была заморожена, и включена в изучение иммунных маркеров в рамках настоящего исследования. Было выявлено низкое содержание $CD8+$, NKT , $CD25$ и соотношения $NKT/CD25$, соответствующие $<N$ значению, что, по нашим данным, ассоциируется со значимым риском развития рецидива (повышен в 3 раза) и риска смерти от РМЖ (повышен в 5,6 раз). Более того, независимым фактором неблагоприятного прогноза у данной больной было высокое соотношение $PLR \geq 150$, определяемое в анализе крови до начала неoadъювантной лекарственной терапии. Несмотря на достигнутый после НАХТ полный клинко-рентгенологический ответ и $trCR$, подтвержденный результатами морфологического исследования удаленной молочной железы, прогноз течения заболевания у данной пациентки оказался неблагоприятным, и, возможно, именно неблагоприятный иммунный профиль пациентки сыграл в этом важную роль.

Клинический пример 4.

Пациентка К., 42 лет, обратилась в онкологический центр в январе 2016г с жалобами на появление узлового образования в левой молочной железе. При обследовании был обнаружен и верифицирован рак левой молочной железы Т3N1M0 (стадия IIIA), рис. 48А-Б

А



Б

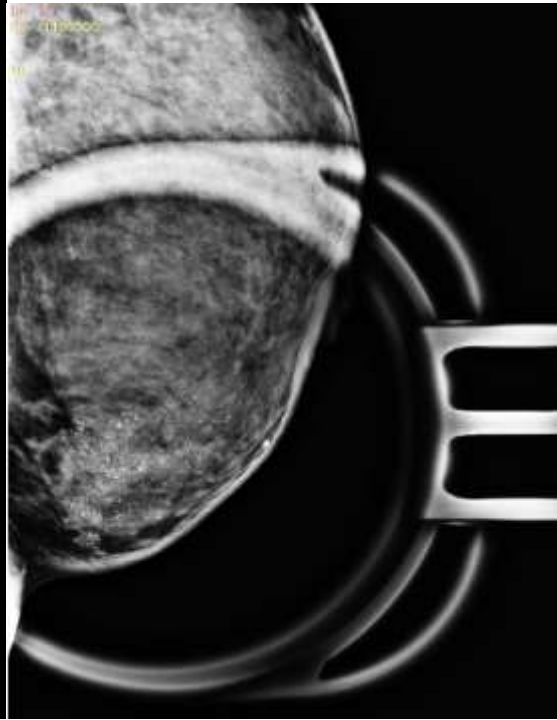


Рисунок 48 - Маммограммы больной до начала НАХТ: А- опухоль с микрокальцинатами на площади до 6,0см, Б- маммография с прицельным увеличением

По данным гистологического исследования опухоли – инвазивная карцинома неспецифического типа, трижды негативный фенотип, Ki67 – 90%, TILs менее 5%, в анализе крови до начала лечения показатель PLR - 168. Перед началом лечения пациентке была произведена установка двух титановых меток в зону опухолевого поражения. В феврале 2016 года начата НАХТ в режиме P1aTах, проведено 6 курсов, максимальный ответ – частичная регрессия (рис.49 А-Б).

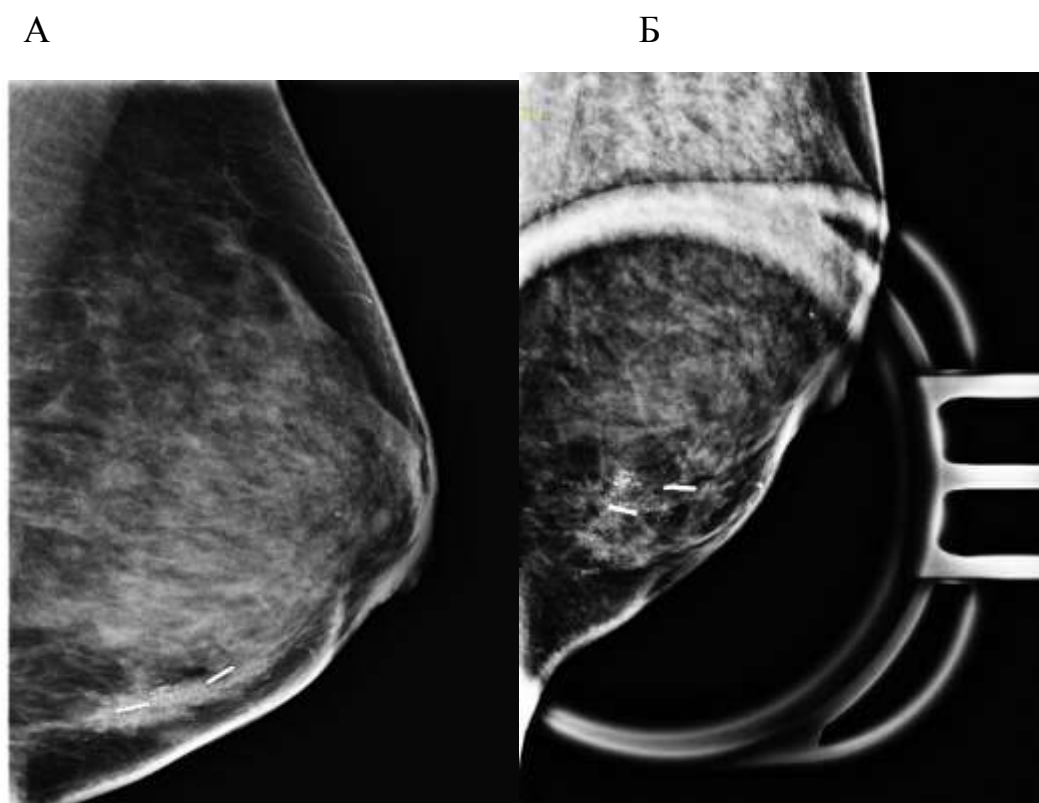


Рисунок 49 - Контрольная маммография после 6 циклов НАХТ, частичный ответ: А- сократилась зона опухолевого поражения, на фоне остаточной опухоли и микрокальцинатов видны 2 титановых метки, Б- снимок с прицельным увеличением

05.08.2020 пациентке выполнена радикальная мастэктомия слева с пластикой TRAM-лоскутом. По данным гистологического исследования – инфильтрирующий папиллярный рак без признаков сосудистой инвазии с признаками лечебного патоморфоза I степени. В 9 лимфоузлах аксиллярной зоны и 2 лимфоузлах подключичной зоны – без признаков опухолевого роста. По данным ИГХ в остаточной опухоли – РЭ – 26, РП – 06, HER2 – 2+ (FISH - отрицательный), Ki67 – 90%. В адьювантном режиме проведена лучевая терапия на область послеоперационного рубца и области регионарного лимфооттока, проведено 8 курсов АХТ капецитабином. Лечение завершено в январе 2017 года.

Спустя 9 месяцев, в октябре 2017 года у пациентки появились жалобы на головные боли, головокружение. Выполнено МРТ головного мозга, по

результатам которого был выявлен очаг в головном мозге, а также вовлечение оболочек головного мозга. Снимок представлен на рисунке 50.

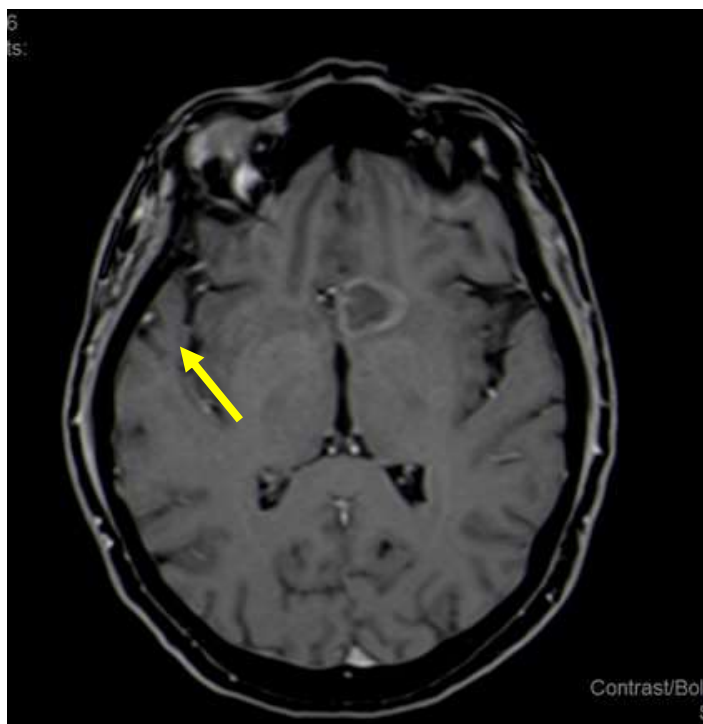


Рисунок 50 – Метастаз в головном мозге у пациентки К. (обозначен стрелкой)

Пациентке планировалось проведение лучевой терапии на зону опухолевого поражения в головном мозге, однако, ее состояние прогрессивно ухудшалось и 10.02.2018 наступила смерть больной. БРВ в данном клиническом примере составила 20 месяцев, а ОВ – 24 месяца.

При исследовании крови, замороженной до лечения, обращает на себя внимание наличие неблагоприятного иммунного профиля у пациентки (низкого уровня $NKT<N$, а также $CD8+$). Согласно нашим результатам, низкий уровень $CD8+$ является фактором, увеличивающим риск рецидива у больных с тройным негативным раком в 2,6 раз и риск смерти – в 3,3 раза. Несмотря на то, что пациентка молодого возраста изначально имела ранний рак молочной железы, неполный патоморфологический ответ опухоли на лечение, а также сочетание неблагоприятных иммунологических характеристик (низкий уровень TILs, высокий уровень PLR, низкий уровень NKT и $CD8+$) способствовали

неблагоприятному прогнозу у данной пациентки, быстрому прогрессированию опухолевого процесса и смерти больной.

Клинический пример 5. Пациентка М., 61 года, обратилась в Онкологический центр в июле 2016 года в связи с жалобами на образование в правой молочной железе. Установлен и верифицирован диагноз: рак правой молочной железы T4bN3M0 (стадия IIIС), трижды негативный фенотип, TILs менее 5%, метастазы в подключичных лимфоузлах верифицированы (тонкоигольная биопсия). В анализе крови уровень PLR - 218. Опухоль до начала терапии была маркирована титановой меткой. С августа 2016 по январь 2017 года проведено 6 курсов НАХТ по схеме P1aTax. Максимальный эффект – частичная регрессия (рис.51).

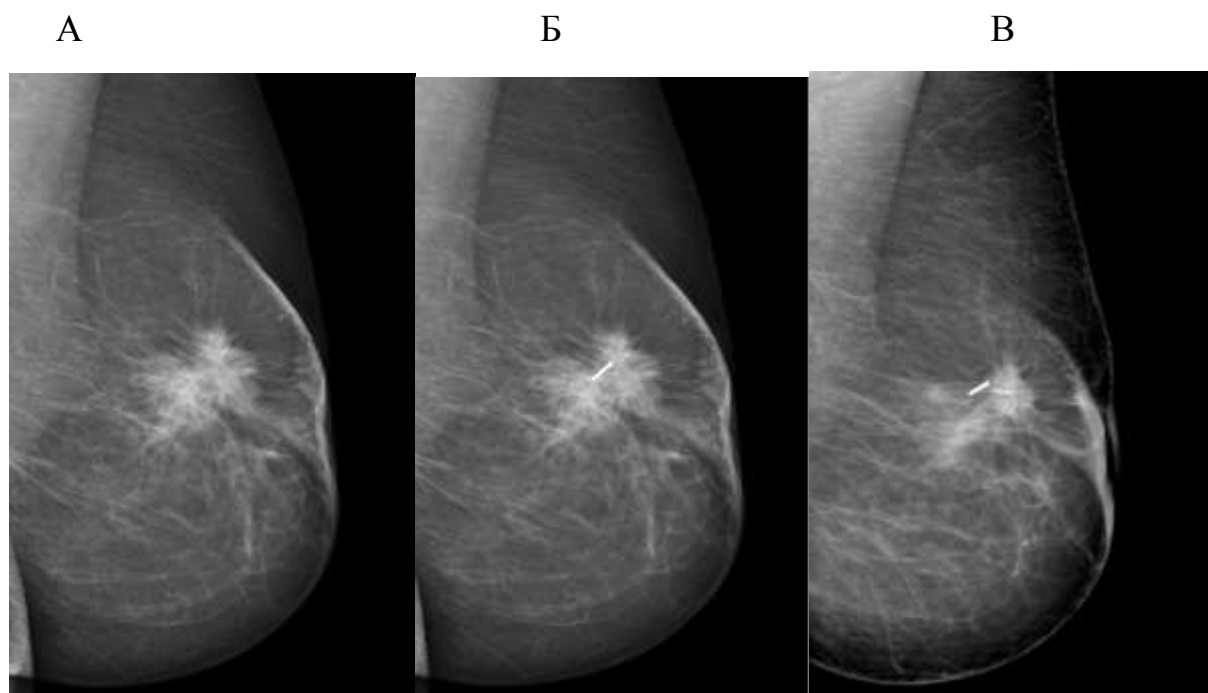


Рисунок 51 - Маммограммы больной: А- до лечения, Б- маркировка опухоли, рентген-контроль установки метки, В- после НАХТ (частичный ответ)

В связи с сопутствующей кардиологической патологией, потребовавшей медикаментозной коррекции, оперативное лечение было проведено через 49 дней после завершения химиотерапии. 28.02.2017 проведено оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии справа. По данным гистологического исследования в опухоли – инвазивный рак молочной железы с признаками

лечебного патоморфоза II степени, в 1 из 19 исследованных лимфоузлов – метастаз инвазивного рака с признакам лечебного патоморфоза I степени. По данным ИГХ в остаточной опухоли – трижды негативный рак молочной железы. Была проведена адьюватная ДЛТ, АХТ не проводилась в связи с наличием сопутствующей кардиологической патологии. В сентябре 2017 года при контрольном обследовании выявлены множественные метастазы в печени. Данные КТ представлены на рисунке 52.



Рисунок 52 – Метастазы в печени у пациентки М.

Пациентке начата химиотерапия 1 линии Эрибулином, однако, на этом фоне нарастала печеночная недостаточность, которая привела к смерти больной в феврале 2018г. Таким образом, БРВ у данной больной составила 14 месяцев, а ОВ-19 месяцев.

У данной пациентки до начала лечения было выявлено несколько неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет, низкий уровень TILs, высокий уровень PLR, местно-распространенная стадия процесса. В крови, замороженной до начала лечения, также определялся неблагоприятный иммунный профиль (низкий уровень CD25). По результатам нашего исследования, каждый из этих факторов является прогностически неблагоприятным при тройном негативном раке и ассоциируются с повышенным риском рецидива и смерти. Более того,

обращал на себя влияние длительный период между завершением ХТ и проведением оперативного этапа (в связи с сопутствующими заболеваниями), который также мог отразиться на дальнейшей судьбе пациентки; по причине наличия дисфункции кардиальной патологии, несмотря на наличие остаточной опухоли, пациентке не проводилась адъювантная химиотерапия. Сочетание данных неблагоприятных факторов прогноза способствовали быстрому прогрессированию опухолевого процесса, вследствие которого наступила смерть больной.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе проанализированы результаты лечения (непосредственные и отдалённые) 98 пациенток с ранним и местно-распространённым гистологически верифицированным трижды негативным раком молочной железы, получавших лечение комбинацией P1aTax.

Прежде всего, стоит отметить, что на сегодняшний момент это анализ представленного режима с включением самого большого количества пациенток: ранее опубликованные данные М.А. Окружной содержат меньшую выборку представленных больных [12]. С учетом того, что данные анализ представляет собой исследование II фазы, в задачи работы не входило сравнение режима с используемыми в настоящий момент стандартными. Такое сравнение стоит провести в будущих работах с целью установления преимуществ того или иного подхода.

Изученный в настоящей работе режим показал свою высокую клиническую эффективность – 85,7%. Полный клинический эффект по данным радиологического исследования был достигнут у 37,8% пациентов. Для одной из пациенток оценка эффекта и дальнейшей выживаемости не представилась возможной в связи с её отказом от продолжения какого-либо лечения.

Полная патоморфологическая регрессия в нашем исследовании также наблюдалась в большом проценте случаев – у 60,5% пациентов. Это выше, чем при использовании режима цисплатин + доксорубицин, проанализированного М.А. Окружной, где pCR достигал 40% [11]. В то же время, эти данные сопоставимы с данными Е.О. Игнатовой и Е.В. Глазковой – 65,0% и 64,5%, соответственно. Так же данные сопоставимы с режимом доцетаксел + карбоплатин, где уровень достижения pCR составлял 55% [9]. Поскольку прямых сравнений режимов не проводилось, нельзя говорить о том, что какой-то из перечисленных выше режимов имеет преимущество перед остальными. Более того, стоит отметить, что в работе Е.О.Игнатовой изучались только пациентки с

ранним раком молочной железы, у которых вероятность достижения pCR исходно выше.

В то же время, при анализе литературы и с учетом полученных в работе данных, отмечено, что достижение pCR на уровне от 50%, т.е. более, чем у половины больных, наблюдается только у пациентов, получающих платиносодержащие режимы. Системная терапия, не предусматривающая использование цисплатина или карбоплатина, позволяет достигнуть pCR не более чем у 30-40% больных. Это ещё раз поднимает вопрос о необходимости использования препаратов платины у пациентов с ТН РМЖ, поскольку именно достижение pCR у этих пациентов достоверно связано с отдалёнными результатами лечения – общей и безрецидивной выживаемостью. Как и в упомянутых ранее клинических исследованиях, нами не получено данных о каком-либо влиянии генетических изменений (мутаций в генах BRCA1 и BRCA2) на результаты лечения: pCR – 56,1% у пациентов без мутации и 76,2% с мутацией ($p=0,121$).

Среди предиктивных факторов наибольшую значимость имел уровень Ki67 ($<50\%$ или $\geq 50\%$), уровень TILs и сочетание этих факторов. При уровне TILs более 5% и уровне Ki67 более 50% полная патоморфологическая регрессия достигалась у 75% больных. В работе не получено данных об предиктивной значимости таких традиционно предиктивных признаков как размер первичной опухоли, стадия процесса и степень злокачественности. Количество проведенных курсов лечения (≤ 4 или >4) также значимо не влияло на достижение pCR ($p=0,316$).

Медиана наблюдения составила 23,1 месяца. У большей части пациенток, имеющих прогрессирование (92%), реализация метастазов произошла в течение первых двух лет наблюдения, что согласуется с мировыми данными. Основной локализацией первого прогрессирования был головной мозг – 10 (39%) пациенток, что соотносится с агрессивным течением ТН РМЖ. Расчетная медиана общей выживаемости составила 22,6 месяцев, а безрецидивной выживаемости – 18,7 месяцев.

Наиболее значимыми прогностическими признаками оказались размер опухоли ($p=0,036$ для БРВ, $p=0,032$ для ОВ), степень вовлечения регионарных лимфоузлов ($p=0,008$ для БРВ, $p=0,021$ для ОВ), стадия процесса: первично-операбельные или местно-распространённые ($p=0,036$ для БРВ, $p=0,01$ для ОВ). Гистологический подтип и степень дифференцировки также оказались значимыми с прогностической точки зрения. Мутационный статус или наличие метаболического синдрома существенно не влияли на прогноз заболевания.

Существенное влияние на прогноз заболевания (а именно БРВ) оказалось время от завершения системного лечения до проведения оперативного вмешательства. При откладывании сроков операции более чем на 1 месяц 3-летняя БРВ снижалась с 87,1% до 62,5% ($p=0,047$). 3-летняя ОВ различалась не достоверно, но тенденция к снижению этого показателя прослеживалась (90,6% vs 74,6%, $p=0,063$). Это важнейшее наблюдение, которое должно быть учтено при рассматривании сроков проведения оперативного лечения после завершения НАХТ.

Объем операции (РМЭ или РР) достоверно не сказывался на прогнозе заболевания, что было продемонстрировано ранее в других клинических исследованиях. Это объясняется не только проведением современной адъювантной лучевой терапии, но и применением методики маркировки первичной опухоли и регионарных лимфоузлов до начала лекарственного этапа, позволяющей наиболее точно визуализировать зону опухолевого поражения даже при полном клинико-рентгенологическом ответе и потере визуальных ориентиров опухолевого очага после эффективной системной терапии. В нашем исследовании перед началом лечения у 29 (29,6%) пациенток с узловыми формами РМЖ в соответствии с международными рекомендациями по лечению РМЖ была проведена разметка первичной опухоли рентгеноконтрастными титановыми метками под УЗ-навигацией, а у 13 (13,3%) – метка установлена и в регионарный лимфоузел. Всем пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение, перед операцией проводилась разметка остаточной опухоли якорной иглой под УЗ-навигацией. В случае полного клинико-рентгенологического ответа ориентиром

для разметки и выполнения органосохраняющего лечения служила рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала лечения. Эффективность данной технологии подтверждаются результатами оценки локорегионарного контроля: 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 была в 2 раза выше - 5/69 случаев, 7,2%, $p=0,079$. 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 установка рентгеноконтрастного маркера в опухоль до начала неoadъювантной терапии является обязательным компонентом современного неoadъювантного подхода при раке молочной железы, позволяет хирургам получить наиболее четкие ориентиры для планирования радикального органосохраняющего лечения, что в будущем обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля.

Влияния маркировки регионарного лимфоузла на частоту развития локорегионарных рецидивов и показатели выживаемости не отмечено ($p>0,05$), таблица 18; что вероятнее всего, объясняется проведением адъювантной лучевой терапии на зону регионарного лимфооттока всем больным с подтвержденными аксиллярными метастазами, вне зависимости от того, маркировались они перед началом неoadъювантного лечения или нет.

Эффективность терапии (как оцененная клинически, так и патоморфологически) оказалась высокодостоверным прогностическим фактором. Так, 3-летняя БРВ и ОВ с достоверностью $p<0,0001$ снижалась при снижении выраженности клинического ответа. Более того, ни одна из пациенток, имеющих прогрессирование на фоне НАХТ не была жива на момент среза данных.

Как и в других работах, достижение pCR значимо коррелировало с выживаемостью (как БРВ, так и ОВ): $p<0,0001$ для обоих показателей. Причем достоверная корреляция была выявлена и при достижении pCR в первичной

опухоли, и при достижении pCR в регионарных лимфоузлах. Важной находкой исследования оказалась зависимость выживаемости не только от наличия резидуальной опухоли, но и от её размера ($p < 0,0001$). При наличии резидуальной опухоли размером более 5 см все пациентки имели прогрессирование в первые 3 года наблюдения, а трёхлетняя ОВ для таких пациенток оказалась равна всего 37,5%. Таким образом, размер резидуальной опухоли также должен приниматься во внимание при рассмотрении возможности проведения АХТ и её объемов. Такие характеристики остаточной опухоли как мультицентричность и лимфоваскулярная инвазия также достоверно коррелировали со снижением БРВ ($p < 0,0001$).

К преимуществам анализируемого режима относится отсутствие кардиотоксичности, свойственное препаратам группы антрациклинов. Также разрабатываемый режим отличается умеренной гематологической токсичностью, что выгодно отличает его от прочих изучаемых в настоящий момент режимов для раннего и местно-распространенного ТН РМЖ. В то же время, изученный режим требует внимательного отслеживания функции почек и подсчета клиренса креатинина в виду развивающейся нефротоксичности в виде снижения клиренса креатинина ниже 60 мл/мин (24,5%). Режим также показал высокую частоту периферической сенсорной полинейропатии (18,4%), которая также нуждается в тщательном мониторинге.

Кроме того, использование на первом этапе комбинации препаратов платины с таксанами позволяет оставить режим АС в своеобразном резерве и использовать его только тогда, когда полная патоморфологическая регрессия не достигнута. В то же время, существует опция использования капецитабина в адъювантном режиме при отсутствии полной патоморфологической регрессии. Оптимальная стратегия для пациентов с наличием резидуальной опухоли в настоящий момент не разработана и требует дальнейшего изучения.

Отдельного внимания заслуживает анализ результатов проведенного лечения у пациентов старшей возрастной группы. Этому вопросу было посвящено не так много исследований, а те, что проводились, не выявили большого

количества различий для двух возрастных групп. Кроме того, проводимые анализы нельзя объединить в один большой мета-анализ, поскольку граница двух возрастных групп во всех исследованиях отличалась. По данным Всемирной Организации Здравоохранения пожилой возраст определяется как возраст ≥ 60 лет, именно поэтому 60 лет и было выбрано пограничным значением в нашем исследовании.

Из всех проанализированных пациенток, пациенты старшей возрастной группы составили 24,5%, что соотносится с характеристикой ТН РМЖ, как заболевания свойственного более молодой подгруппе пациентов. У пациенток старше 60 лет чаще наблюдался дольковый рак. Кроме того, у пациенток более старшего возраста опухолевый процесс на момент установки диагноза имел более распространённый характер как с точки зрения вовлечения регионарных лимфоузлов ($p=0,046$), так и с точки зрения более частого выявления местнораспространённых стадий ($p=0,045$). С другой стороны, достоверно чаще у таких пациенток наблюдались опухоли с умеренной, а не высокой степени злокачественности ($p=0,021$).

Как и в ранее опубликованных анализах [82], пациентки старше 60 лет получили достоверно меньший объем химиотерапии в запланированном режиме. Однако стоит отметить, что при развитии токсичности режим ХТ менялся на антрациклин-содержащий (АС). Таким образом, в нашем анализе пациентки старшего возраста имели сопоставимый объем системного лечения по количеству курсов любой химиотерапии. При этом, пациенткам более старшего возраста чаще проводилось оперативное лечение бóльшего объема. Это может быть связано как с изначально бóльшей распространённостью опухолевого процесса, так и с меньшей приверженностью пациенток пожилого возраста к органосохраняющим операциям. Бóльшее вовлечение регионарных лимфоузлов на этапе стадирования находило свое отражение в патоморфологической оценке – у пациенток старше 60 лет было отмечено достоверно бóльшее количество пораженных лимфоузлов ($p=0,034$).

Несмотря на сравнимый клинический эффект в двух группах, частота достижения pCR в первичной опухоли в двух возрастных группах достоверно отличалась ($p=0,042$): 42,9% vs 57,1%. Эта разница в последующем реализовалась и в отдаленных результатах лечения: 45,5% всех пациенток старшего возраста имели прогрессирования, тогда как среди пациенток более молодого возраста – только 20,9% ($p<0,05$).

Наиболее интересным оказалось различие в паттернах метастазирования в двух группах. Если для пациенток моложе 60 лет наиболее характерной локализацией первых метастазов была ЦНС (50%), то для пациентов старше 60 лет – печень (40%) и легкие (20%). Эти данные в совокупности с меньшей чувствительностью пациентов старше 60 лет к НАХТ заставляет думать о возможной большей гетерогенности опухоли у пациенток старшей возрастной группы. Наличие люминального клона у таких пациенток могло бы объяснить и меньшую частоту полных патоморфологических регрессий и меньшую тропность к нервной ткани при реализации метастазирования. Тем не менее, это предположение требует дальнейшего изучения. Так, например, интересным был бы анализ ИГХ-характеристик метастазов у пациенток старшей возрастной группы.

Токсичность терапии также различалась в двух подгруппах: достоверно чаще пациентки старшего возраста имели нефротоксичность (52,2% vs 16,2%, $p=0,0001$).

Таким образом, пациентки 60 лет и старше представляют собой отдельную группу пациенток, у которых отличаются как исходные характеристики опухоли и её ответ на НАХТ, так и прогноз заболевания. В связи с этим, дальнейшее изучение пациенток старшей возрастной группы с ТН РМЖ будет продолжено с целью оптимизации подходов к терапии у этих больных.

Также был проведен анализ некоторых иммунологических характеристик с целью оценки их предиктивной и клинической значимости. Так, индексы NLR и PLR, которые пока не нашли своего применения в широкой клинической практике, но были изучены в некоторых исследованиях [102-110], в данном

исследовании показали свою прогностическую значимость. Трёхлетняя ОВ для низкого уровня PLR была достоверно выше, чем для высокого уровня (92,4% vs 73,4%, $p=0,01$), такие же различия для NLR находились на границе достоверности (88,7% vs 72,1%, $p=0,06$). Тем не менее, предиктивной значимости для этих индексов установлено не было.

Явным недостатком этого маркера (как и TILs) является отсутствие стандартных рамок нормы. Таким образом, пограничные значения в каждом исследовании различаются и невозможно провести всеобъемлющий мета-анализ, достоверно определяющий место этого метода как предиктивного или прогностического. Несмотря на это, простота использования этих индексов позволяет широко использовать их в повседневной клинической практике как второстепенные прогностические маркеры.

Значение TILs многократно было продемонстрировано в других исследованиях [83-87]. В нашем исследовании высокую предиктивную значимость показал не только уровень $TILs \geq 5\%$ (pCR 38,5% vs 69,8%, $p=0,05$), но и комбинация TILs с высоким (более 50%) уровнем Ki67, что было обсуждено выше. В данном исследовании уровень TILs значимо не влиял на прогноз заболевания. Возможно, это объясняется тем, что нами был выбран достаточно низкий пограничный уровень TILs – 5%. В других работах, показавших прогностическую значимость TILs, пограничный уровень был равен 30-50% [84-88]. Тем не менее, на сегодняшний день всё чаще и чаще в патоморфологических заключениях можно встретить оценку уровня TILs, что служит для клинициста дополнительным маркером, предсказывающим потенциальную эффективность планируемой ХТ.

Большая работа по определению значимости различных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови пациенток с ТН РМЖ была проделана М.А. Окружной в её диссертационной работе [12]. Нами были проанализированы лишь наиболее перспективные по результатам опубликованных данных субпопуляции. Так, предиктивная значимость имели НКТ клетки, а также сочетание высокого уровня НКТ и $CD25^+$ клеток. На прогноз же влияли $CD8^+$,

CD25⁺, а также сочетание высокого уровня NKT и CD25⁺ клеток. В настоящий момент этот метод далёк от внедрения в рутинную клиническую практику. Тем не менее эти данные могут послужить основой для дальнейшего изучения и, возможно, помогут в поисках новых мишеней терапии для ТН РМЖ.

В настоящей работе проанализированы результаты лечения 98 пациенток с ранним и местно-распространённым ТН РМЖ, получавшим новый режим НАХТ. Это первое исследование, включающее в себя такое количество больных, получивших лечение в описанном режиме. В работе подробно проанализирована эффективность терапии (как клиническая, так и патоморфологическая), так и токсичность нового режима. В работе подробно изучены факторы-предикторы достижения полной патоморфологической регрессии, а также прогностические факторы с отдельным разбором иммунологических маркёров. Это особенно важно в свете появляющихся публикаций об эффективности иммунотерапии при ТН РМЖ [25,73]. Важным является проведённый анализ результатов лечения (как непосредственных, так и отдалённых) у пациенток старшей возрастной группы. Выявлены ранее не описанные различия в паттернах метастазирования у двух различных возрастных групп. В связи с новизной полученных данных, работа в данном направлении будет продолжена. Изученный режим НАХТ с включением цисплатина и паклитаксела может войти в клиническую практику, учитывая его высокую эффективность и переносимую токсичность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трижды негативный рак молочной железы остается наиболее агрессивным подтипом. При проведении неоадьюватной химиотерапии чрезвычайно важным остается достижение полного лечебного патоморфоза как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфоузлах, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения. Поиск и внедрение новых эффективных режимов расширяют возможности терапии.

В данной работе впервые на репрезентативном материале (98 пациенток с ТН РМЖ II-III стадий) представлен и проанализирован новый режим неоадьюватной химиотерапии с включением цисплатина и паклитаксела (Platax). Режим продемонстрировал свою высокую эффективность, превосходящую некоторые стандартные опции терапии. Основными нежелательными явлениями были нефротоксичность и периферическая сенсорная полинейропатия, клинически значимая гематологическая токсичность наблюдалась лишь у отдельных пациенток.

Проанализированы основные факторы-предикторы достижения полного лечебного патоморфоза в опухоли. Основными факторами, предсказывающими эффективность терапии, явились уровень Ki67, уровень TILs, а также сочетание этих двух параметров. Наибольшую прогностическую ценность, в свою очередь, имели степень лечебного патоморфоза, возраст пациенток, размер опухоли, степень вовлечения регионарных лимфатических узлов и степень дифференцировки опухоли. Важно, что не только сам факт наличия остаточной опухоли, но и её размер имел прогностическую значимость. Нами также было показано, что временной фактор (интервал между окончанием НАХТ и оперативным вмешательством более месяца) также имеет прогностическое значение.

Нами были получены статистически достоверные различия в выживаемости в двух возрастных подгруппах (пациентки <60 лет и ≥60 лет). Кроме того, были продемонстрированы различные паттерны метастазирования для пациенток

молодого и старшего возраста, что требует дальнейшего изучения на бóльшем клиническом материале.

Нами изучены также новые иммунологические маркеры, часть из которых продемонстрировали как предиктивную, так и прогностическую значимость. Более того, некоторые из них (PLR и NLR) легко воспроизводимы в повседневной клинической практике и могут быть использованы как вспомогательный прогностический метод.

В целом, эти данные могут послужить основой для дальнейшего изучения новых режимов терапии ТН РМЖ и, при использовании изученных предиктивных и прогностических факторов, могут позволить улучшить результаты лечения пациенток с трижды негативным раком молочной железы II-III стадий.

ВЫВОДЫ

1. Режим PlaTax характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью. Клиническая эффективность составила 85,8%, частота достижения pCR достигла 60,5%, а частота tpCR – 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%, $p=0,01$), $\text{NKT}^+\text{CD25}^+$ (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 переносимый 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 неoadьювантного лечения должна быть обязательным компонентом современного неoadьювантного 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⁺ клеток, их определение может служить основанием для эскалации или деэскалации НАХТ при ТН РМЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АХТ – адъювантная химиотерапия
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БСВ – бессобытийная выживаемости
- ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов
- г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИМТ – индекс массы тела
- ИТ – иммунотерапия
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАХТ – неоадъювантная химиотерапия
- ОВ – общая выживаемость
- РМЖ – рак молочной железы
- РМЭ – радикальная мастэктомия
- РП – рецепторы к прогестерону
- РР – радикальная резекция
- РЭ – рецепторы к эстрогену
- ТН – трижды негативный
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХТ – химиотерапия
- ЭТ – эндокринотерапия
- AUC – area under the curve
- CD – cluster of differentiation
- FDA – Food and Drug Administration
- FISH – fluorescent hybridization in situ
- HR – hormonal receptors, рецепторы к эстрогену и прогестерону
- N – норма
- NLR – neutrophil to lymphocyte ratio
- PARP – poly-(ADP)-ribose polymerase

PD-L₁ – programmed death ligand-1

Platax – режим химиотерапии: цисплатин 75мг/м² (день 1) + паклитаксел 80мг/м² (дни 1,8,15), курс каждые 28 дней

PLR – platelet to lymphocyte ratio

Qw – еженедельно

Q3w – раз в 3 недели

pCR – pathologic complete response

RCB – residual cancer burden

RDBN – residual disease in breast and nodes

TILs – tumor-infiltrating lymphocytes

tpCR – total pathologic complete response

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИРИ" Минздрава России, 2019. – 250 с.
2. 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. – Vol. 384, N 9938. – P. 164-172.
3. Guidance for Industry: Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer // Food and Drug Administration. – 2014.
4. Petrelli, F. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, A. Coinu, K. Borgonovo et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 144, N 2. P. 223-232.
5. Poggio, F. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis / F. Poggio, M. Bruzzone, M. Ceppi et al. // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29, N 7. – P. 1497-1508.
6. Pandey, J.G.P. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review / J.G.P. Pandey, J.C. Balolong-Garcia, M.V.B. Cruz-Ordinario et al. // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1-9.
7. Caramelo, O. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in BRCA mutated triple negative breast cancers -systematic review and meta-analysis / O. Caramelo, C. Silva, F. Caramelo et al. // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. – 1-10.
8. Tung, N. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial) / N. Tung, B. Arun, M.R. Hacker et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38(14). – P. 1539-1548. doi: 10.1200/JCO.19.03292.

9. Sharma, P. Pathological response and survival in triple-negative breast cancer following neoadjuvant carboplatin plus docetaxel / P. Sharma, S. López-Tarruella, J.A. García-Saenz et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24(23). – P. 5820-5829.
10. Игнатова, Е.О. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / Е.О. Игнатова, М.А. Фролова А.В. Петровский и др. // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – Т. 4. – P. 49-57.
11. Glazkova, E. Efficacy and safety of intensified platinum-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced triple-negative breast cancer: Preliminary results of non-randomized phase II study / E. Glazkova, M. Frolova, M. Stenina et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 15. – e12116-e12116.
12. Окружнова, М.А. Новые режимы химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы. Биологические маркеры для предсказания эффекта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Окружнова Мария Александровна. – Москва, 2016. – (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»).
13. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soejomataran et al. // *A Cancer Journal for Clinicians.* – 2020. – 68. – P.394-424.
14. Perou, C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sørlie, M.B. Eisen et al. // *Nature.* – 2000. – Vol. 406, N 6797. – P. 747-752.
15. Sørlie, T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sørlie, C.M. Perou, R. Tibshirani et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – Vol. 98, N 19. – P. 10869-10874.
16. Sørlie, T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities / T. Sørlie // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40, N 18. – P. 2667-2675.
17. Balic, M. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment / M. Balic, C. Thomssen, R. Würstlein et al. // *Breast Care.* – 2019. – Vol. 14(2). – P.103-110.

18. Brenton, J.D. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? / J.D. Brenton, L.A. Carey, A.A. Ahmed et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7350-7360.
19. Prat, A. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer / A. Prat, B. Adamo, M.C. Cheang et al. // *Oncologist.* –2013. – Vol. 18(2). – P. 123-133.
20. 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. – Vol. 121(7). – P. 2750-2767.
21. Masuda, H. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes / H. Masuda, K.A. Baggerly, Y. Wang et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5533-5540.
22. Gucalp, A. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer / A. Gucalp, S. Tolaney, S.J. Isakoff et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5505-5512.
23. Bustein, M.D. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer / M.D. Burstein, A. Tsimelzon, G.M. Poage et al. // *Clin Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21(7). – P. 1688-1698.
24. Jézéquel, P. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response / P. Jézéquel, D. Loussouarn, C. Guérin-Charbonnel et al. // *Breast Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17. – P. 43.
25. Schmid, P. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379(22). – P. 2108-2121.
26. Bauer, K.R. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry / K.R. Bauer, M. Brown, R.D. Cress et al. // *Cancer.* –2007. –Vol. 109, N 9. – P. 1721-1728.

27. Reis-Filho, J.S. Triple negative tumours: A critical review / Reis- J.S. Filho, A.N.J. Tutt // *Histopathol.* – 2008. – Vol. 52, N 1. – P.108-118.
28. Trivers, K.F. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race / K.F. Trivers, M.J. Lund, P.L. Porter et al. // *Cancer Causes Control.* – 2009. –Vol. 20, N 7. – P. 1071-1082.
29. Iwase, H. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society / H. Iwase, J. Kurebayashi, H. Tsuda et al. // *Breast Cancer.* – 2010. – Vol. 17, N 2. – P. 118-124.
30. Bulut, N. Demographic and clinico-pathological characteristics in patients with triple-negative and non-triple-negative breast cancer / N. Bulut, S. Aksoy, O. Dizdar et al. // *Med. Oncol.* – 2011. – Vol. 28. – Suppl. 1. – S75-79. doi: 10.1007/s12032-010-9715-9.
31. Livasy, C.A. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma / C.A. Livasy, G. Karaca, R. Nanda et al. // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19(2). – P. 264-271.
32. Fulford, L.G. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast / L.G. Fulford, D.F. Easton, J.S. Reis-Filho et al. // *Histopathol.* – 2006. – Vol. 49(1). – P. 22-34.
33. Mills, M.N. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis / M.N. Mills, G.Q. Yang, D.E. Oliver et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 98. – P. 48-58.
34. Foulkes, W.D. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer / W.D. Foulkes, I.M. Stefansson, P.O. Chappuis et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1482-1485.
35. Keam, B. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: Paradoxical features of the triple negative breast cancer / B. Keam, S.A. Im, H.J. Kim et al. // *BMC Cancer.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1-11.

36. Haque, W. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy / W. Haque, V. Verma, S. Hatch et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 170, N 3. – P. 559-567.
37. Prat, A. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy / A. Prat, C. Fan, A. Fernández et al. // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 303.
38. Smid, M. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse / M. Smid, Y. Wang, Y. Zhang et al. // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, N 9. – P. 3108-3114.
39. Dent, R. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence / R. Dent, M. Trudeau, K. Pritchard et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, N 15. – P. 4429-4434.
40. Жукова, Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности / Л.Г. Жукова // *Вопросы онкологии.* – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 189-194.
41. 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.* – 2019. – Т. 9. – С. 128-163.
42. Cardoso, F. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno et al. // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1194-1220.
43. Gradishar, W.J. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Gradishar, B.O. Anderson, J. Abraham et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2020. – Vol.18(4) . – P. 452-478.
44. Caudle, A.S. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer / A.S. Caudle, A.M. Gonzalez-Angulo, K.K. Hunt et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18(4). – P. 932-938.
45. Van der Hage, J.A. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902 / J.A. van der Hage, C.J. van de Velde, J.P. Julien et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 4224-4237.

46. Mauri, D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis / D. Mauri, N. Pavlidis, J.P.A. Ioannidis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97, N 3. – P. 188-194.
47. Kennedy, C.R. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer / C.R. Kennedy, F. Gao, J.A. Margenthaler // *J. Surg. Res.* – 2010. Vol. 163, N 1. – P. 52-57.
48. Fisher, C.S. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response / C.S. Fisher, C.X. Ma, W.E. Gillanders et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 253-258.
49. Clifton, K. Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients with BRCA mutations / K. Clifton, A. Gutierrez-Barrera, J. Ma et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 170, N 1. – P. 101-109.
50. Bagegni, N.A. Clinical outcomes with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer: A report from the National Cancer Database / N.A. Bagegni, Y. Tao, F.O. Ademuyiwa // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, N 9. – P. 1-13.
51. Лушников, Е.Ф. Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах // *Вестник АМН СССР.* – 1976. – № 6. – P. 7-12.
52. Лавникова, Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. – Москва: Методические рекомендации, 1979. – 13 с.
53. Miller, I.D. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy / I.D. Miller, S. Payne, K.N. Ogston // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Vol. 20 (4). – P. 791-796.
54. Corben, A.D. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A comparison between classifications and their practical application / A.D. Corben, R. Abi-Raad, I. Popa et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 137, N 8. – P. 1074-1082.

55. 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. – Vol. 25. – P. 4414-4422.

56. Колядина, И.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, О.А. Павликова и др. // *Современная онкология.* – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 50-54.

57. Павликова, О.А. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы / О.А. Павликова, И.В. Колядина, Д.В. Комов и др. // *Современная онкология.* – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 24-29.

58. Колядина, И.В. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, О.А. Павликова и др. // *Современная онкология.* – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 9-16.

59. Павликова, О.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0 / О.А. Павликова, И.В. Поддубная, И.В. Колядина и др. // *Современная онкология.* – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 16-21.

60. Bonnefoi, H. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial / H. Bonnefoi, S. Litière, M. Piccart et al. // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, N 6. – P. 1128-1136.

61. 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. – Vol. 26, N 8. – P. 1275-1281.

62. Provenzano, E. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an

international working group / E. Provenzano, V. Bossuyt, G. Viale et al. // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28, N 9. – P. 1185-1201.

63. Fayanju, O.M. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB) / O.M. Fayanju, Y. Ren, S.M. Thomas et al. // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268(4). – P. 591-601.

64. Choi, M. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems / M. Choi, Y.H. Park, J.S. Ahn et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 160, N 3. – P. 475-489.

65. Albain, K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials / K. Albain, S. Anderson, R. Arriagada et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N 9814. – P. 432-444.

66. Sparano, J.A. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer / J.A. Sparano, M. Wang, S. Martino et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358(16). – P. 1663-1671.

67. Mackey, J.R. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial / J.R. Mackey, T. Pieńkowski, J. Crown et al. // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27(6). – P. 1041-1047.

68. Bonilla, L. Dose-Dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Bonilla, I. Ben-Aharon, L. Vidal et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, N 24. – P. 1845-1854.

69. Petrelli, F. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / F. Petrelli, M. Cabiddu, A. Coinu et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 151, N 2. – P. 251-259.

70. 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. – Vol. 19, N 4. – P. 497-509.

71. Robson, M. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation / M. Robson, S.A. Im, E. Senkus et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377(6). – P. 523-533.

72. Litton, J.K. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation / J.K. Litton, H.S. Rugo, J. Ettl et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379(8). – P. 753-763.

73. Schmid, P. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 9. – P. 810-821.

74. Warm, M. Impact of tumor biology, particularly triple-negative status, on response to pre-operative sequential, dose-dense epirubicin, cyclophosphamide followed by docetaxel in breast cancer / M. Warm, R. Kates, E. Grosse-Onnebrink et al. // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30. – Vol. 10. – P. 4251-4259.

75. Baulies, S. Hormone receptor and HER2 status: The only predictive factors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / S. Baulies, M. Cusidó, M. González-Cao et al. // *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore).* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 485-489.

76. Huober, J. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: Overall results from the GeparTrio study / J. Huober, G. von Minckwitz, C. Denkert et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 124, N 1. – P. 133-140.

77. Erbes, T. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis / T. Erbes, E. Stickeler, G. Rücker et al. // *Clin. Breast Cancer.* – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. e119-e132.

78. Chou, H.H. Impact of age on pathological complete response and locoregional recurrence in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy / H.H. Chou, W.L. Kuo, C.C. Yu et al. // *Biomed. J.* – 2019. – Vol. 42, N 1. – P. 66-74.

79. Tan, Q.X. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy / Q.X. Tan, Q.H. Qin, W.P. Yang et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7, N 10. – P. 6862-6870.

80. Наму, А.С. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma / A.S. Наму, G.T. Lam, E. Laas et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 169, N 2. – P. 295-304.

81. Колядина, И.В. Прогностическое значение возраста больных при раннем раке молочной железы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, С.Ж.Н. Van De Velde и др. // *СТМ.* – 2012. – № 3. – С. 32-35.

82. Qiu, J.D. Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer: a comparison between younger (<60) and elderly (≥ 60) patients / J.D. Qiu, X.Y. Xue, R. Li et al. // *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. – 2016. – Vol. 25, N 6. – P. 1065-1075.

83. Königsberg, R. Tumor characteristics and recurrence patterns in triple negative breast cancer: A comparison between younger (<65) and elderly (≥ 65) patients / R. Königsberg, G. Pfeiler, T. Klement et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 48, N 16. – P. 2962-2968.

84. Mao, Y. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Mao, Q. Qu, Y. Zhan et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 12. – P. 1-21.

85. Ruan, M. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers / M. Ruan, T. Tian, J. Rao et al. // *Diagn. Pathol.* – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 1-11.

86. Loi, S. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers / S. Loi, D. Drubay, S. Adams et al. // *J. Clin. Oncol.* 2019. – Vol. 37, N 7. – P. 559-569.

87. Wang, K. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis / K. Wang, J. Xu, T. Zhang et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, N 28. – P. 44288-44298.

88. Киселевский, М.В. Прогностическая значимость опухолеинфильтрирующих лимфоцитов / М.В. Киселевский, Р.Я. Власенко, Т.Н. Заботина и др. // Иммунология. – 2019. – Т. 40 (1). – С. 74-83.
89. Кадагидзе, З.Г. Иммунная система и рак / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 62-73.
90. Balermipas, P. CD8⁺ tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG) / P. Balermipas, F. Rödel, C. Rödel et al. // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 138, N. 1. – P. 171-181.
91. Okabe, M. Predictive factors of the tumor immunological microenvironment for long-term follow-up in early stage breast cancer / M. Okabe, U. Toh, N. Iwakuma et al. // Cancer Sci. – 2017. – Vol. 108, N 1. – P. 81-90.
92. Stanton, S.E. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer / S.E. Stanton, M.L. Disis // J. Immunother. Cancer. – 2016. – Vol. 4. – P. 59. doi: 10.1186/s40425-016-0165-6.
93. Rühle, P.F. Development of a modular assay for detailed immunophenotyping of peripheral human whole blood samples by multicolor flow cytometry / P.F. Rühle, R. Fietkau, U.S. Gaipl et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, N. 8. – pii: E1316.
94. Черткова, А.И. Основные параметры клеточного иммунитета у больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом: связь с эффективностью химиотерапии / А.И.Черткова, Е.Г. Славина, Э.К. Шоуа и др. // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 667-680.
95. Benczik, M. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes / M. Benczik, S.L. Gaffen // Immunol. Invest. – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 109-142.
96. Ellery, J.M. Possible mechanism for the alpha subunit of the interleukin-2 receptor (CD25) to influence interleukin-2 receptor signal transduction / J.M. Ellery, P.J. Nicholls // Immunol. Cell Biol. – 2002. – Vol. 80, N 4. – P. 351-357.

97. Terabe, M. The Role of NKT cells in Tumor Immunity / M. Terabe, J.A. Berzofsky // *Adv. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 101. – P. 277-348.
98. Dhodapkar, M.V. Type II NKT cells and their emerging role in health and disease / M.V. Dhodapkar, V. Kumar // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198, N 3. – P. 1015-1021. doi: 10.4049/jimmunol.1601399
99. Metelitsa, L.S. Natural killer T cells infiltrate neuroblastomas expressing the chemokine CCL2 / L.S. Metelitsa, H.W. Wu, H. Wang et al. // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, N 9. – P. 1213-1221.
100. Schneiders, F.L. Circulating invariant natural killer T-cell numbers predict outcome in head and neck squamous cell carcinoma: updated analysis with 10-year follow-up / F.L. Schneiders, R.C.G. de Bruin, A.J.M. van den Eertwegh et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. 567-570.
101. Molling, J.W. Low levels of circulating invariant natural killer T cells predict poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma / J.W. Molling, J.A.E. Langius, J.A. Langendijk et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 7. – P. 862-868.
102. Cuello-López, J. Platelet-To-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / J. Cuello-López, A. Fidalgo-Zapata, L. López-Agudelo et al. // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 11. – P. 1-12.
103. Graziano, V. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients / V. Graziano, A. Grassadonia, L. Iezzi et al. // *Breast.* – 2019. – Vol. 44. – P. 33-38.
104. Ramos-Esquivel, A. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population / A. Ramos-Esquivel, L. Rodriguez-Porras, J. Porras // *Breast Dis.* 2017. – Vol. 37, N 1. – P. 1-6.

105. Liu, C. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer / C. Liu, Z. Huang, Q. Wang et al. // *Onco. Targets. Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 4653-4660.
106. Koh, C.H. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer / C.H. Koh, N. Bhoo-Pathy, K.L. Ng et al. // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 113, N 1. – P. 150-158.
107. Kim, H.Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer / H.Y. Kim, T.H. Kim, H.K. Yoon et al. // *J. Breast Cancer.* 2019. – Vol. 22, N 3. – P. 425-438.
108. Azab, B. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients / B. Azab, N. Shah, J. Radbel et al. // *Med. Oncol.* – 2013. – Vol. 30 (1). – P. 432
109. Azab, B. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients / B. Azab, V.R. Bhatt, J. Phookan et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 217-224.
110. Guo, W. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals / W. Guo, X. Lu, Q. Liu et al. // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8, N 9. –P. 4135-4148.
111. 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. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(2). – P. 259-271.