

На правах рукописи

ЕРЕЩЕНКО СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОГО РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Дашян Гарик Альбертович**

Официальные оппоненты:

Бит-Сава Елена Михайловна - доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующий отделением опухолей молочных желез

Ермощенкова Мария Владимировна - кандидат медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий онкологическим отделением №1 (онкомамологии и реконструктивной хирургии)

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) - самая частая злокачественная гетерогенная опухоль у женщин во всем мире, заболевание, которое в свою очередь подразделяется на биологические подтипы, основные из них это: люминальный А, люминальный В (HER2-негативный или позитивный), базальноподобный (трижды негативный) и не люминальный HER2-позитивный.

В Российской Федерации к 2020 году контингент пациентов со злокачественными новообразованиями составил 3 928 338 человек, то есть 2,7% населения страны, в основном объеме пациентов диагноз рак молочной железы занимает 11,6%, а в структуре заболеваемости женского населения – 21,2%, среди пациентов, наблюдавшихся 5 и более лет, наибольший удельный вес составляют также пациенты с диагнозом рак молочной железы [Каприн А.Д., 2020].

С помощью современных схем лекарственного лечения частота полных патоморфологических регрессов (pCR) у данной категории больных достигается у 40–60% [Untch M.,2016]. Также результаты крупных метаанализов по неоадьювантной системной терапии (НСТ) доказали благоприятный прогностический эффект при достижении полного патоморфологического регресса (pCR) с улучшением общей и безрецидивной выживаемости у больных с HER2-позитивным и трижды негативным раком молочной железы. Критерии стандартов и метаанализов определяют значение pCR как отсутствие инвазивных и неинвазивных резидуальных опухолевых клеток в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0 ypN0 и ypT0/is ypN0) [von Minckwitz, 2012; Cortazar P.,2014].

Резидуальный рак молочной железы – это определение, которое используется для остаточных опухолевых клеток в ткани молочной железы или регионарных лимфатических узлах после проведенного неоадьювантного системного лечения. На сегодняшний день неоадьювантная системная терапия является важнейшим компонентом лечения РМЖ практически во всех случаях, в особенности при раннем трижды негативном и HER2-позитивном биологических подтипах.

Решение о тактике проведения адьювантного лечения должно базироваться на предсказании чувствительности к конкретному виду лечения, пользы от его применения и индивидуальному риску рецидива. Окончательное решение должно базироваться на представлении о долгосрочных последствиях лечения, представлении о биологическом возрасте пациента, общем состоянии здоровья, сопутствующих заболеваниях и пожеланиях самого пациента. Предпочтительное время начала лечения – от 2 до 6 недель после хирургического лечения [Семиглазов В.Ф., 2017]. Несомненным является успех адьювантной терапии в снижении риска рецидива и смертности от РМЖ для химиотерапии и в последнее время для таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмтанзин) во всех подгруппах пациентов вне зависимости от возраста, стадии заболевания, гистологической степени злокачественности и статуса рецепторов эстрогенов [EBCSCG, 2018]. Было установлено, что по крайней мере половину от значительного сокращения смертности от РМЖ, наблюдающегося за последние 30 лет в США и некоторых странах Западной Европы, следует отнести к широкому применению адьювантной системной терапии [Berry D.A., 2006].

Адьювантная химиотерапия существенно снижает риск рецидива и смертность у пациентов с операбельным РМЖ, особенно при последовательном использовании антрациклин-таксан содержащих режимов [Семиглазов В.Ф., 2020].

Метаанализ многочисленных клинических испытаний, в том числе с участием отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова различных химиотерапевтических режимов, включающих таксаны, свидетельствует о несомненном улучшении ближайших и отдаленных результатов лечения всех стадий РМЖ и всех биологических подтипов.

Степень разработанности темы

Вопрос системного лечения резидуального РМЖ после неoadьювантной системной терапии резидуального рака молочной железы по настоящее время оставался спорным и не решенным как в зарубежной, так и в отечественной клинической онкологии. В мировых и отечественных клинических рекомендациях независимо от наличия или отсутствия резидуальной опухоли, всем пациентам с люминальным ER+/HER2- РМЖ назначалась адьювантная эндокринотерапия до 5 лет, а при HER2- позитивном РМЖ, пациенты получали таргетную терапию трастузумабом до одного года, кроме назначения адьювантной эндокринотерапии у люминальных ER+ и таргетной терапии у HER2- позитивных опухолей.

В 2012 году von Minckwitz G. и соавторы отметили, что наличие резидуальной опухоли после неoadьювантной системной терапии указывает на наличие частичной резистентности к терапии в опухоли.

В последние годы также активно начали изучаться разные стратегии улучшения частоты достижения pCR и результатов выживаемости у пациентов с РМЖ, такие как усиление дозы НСТ, добавление новых препаратов, увеличение продолжительности лечения и сопутствующая химиолучевая терапия, но без значительных улучшений ОВ [von Minckwitz G., 2010; Bear H.D., 2012].

Результаты крупного международного метаанализа CTNeoBC, основанного на данных неoadьювантной системной терапии у 11955 пациентов, опубликованного в 2014 г. Cortazar P. и соавт., показали, что пациенты, у которых достигается полный патоморфологический ответ, определяемый как ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0, имеют улучшенную выживаемость. Особенно при агрессивных биологических подтипах РМЖ [Cortazar P., 2014].

В 2017 году Masuda N и соавторы в New England Journal of Medicine опубликовали результаты многоцентрового, проспективного японско-южнокорейского исследования CREATE-X. Masuda N. и соавторы рандомизировали 910 пациентов с HER2-отрицательным резидуальным инвазивным раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии (содержащей антрациклины, таксаны или их комбинацию) на получение стандартного адьювантного лечения препаратом капецитабин или на наблюдение (контрольная группа). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость. В результате в их исследовании добавление адьювантной терапии капецитабином показало безопасность применения, а также увеличение безрецидивной и общей выживаемости среди пациентов с HER2-отрицательным раком

молочной железы, у которых при патоморфологическом исследовании сохранялась резидуальная инвазивная опухоль [Masuda N., 2017].

Параллельно с зарубежными исследованиями в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» впервые в отечественной клинической онкологии проводилось настоящее исследование по лечению резидуального РМЖ.

Постнеoadьювантная стратегия лечения пациента при наличии резидуальной инвазивной опухоли, при различных биологических подтипах РМЖ, может заметно улучшить показатели выживаемости.

Цель исследования – Улучшение результатов лечения резидуального рака молочной железы после неoadьювантной системной терапии.

Задачи исследования

1. Определить частоту резидуальных опухолей после НСТ при различных иммуногистохимических (ИГХ) подтипах (фенотипах) РМЖ.

2. Оценить степень патоморфологического регресса опухоли молочной железы по методике Miller-Payne и RCB при различных фенотипах РМЖ в зависимости от вида неoadьювантной системной терапии (НСТ).

3. Уточнить безопасность и эффективность органосохраняющего лечения пациентов, достигших полного регресса опухоли, и пациентов с резидуальным РМЖ.

4. Проанализировать частоту и направленность смены (трансформации) ИГХ подтипа (иммунофенотипа) РМЖ после НСТ.

5. Изучить отдаленные результаты применения различных схем адьювантной терапии при различных иммунофенотипах РМЖ.

Научная новизна

Определена частота резидуальных опухолей после неoadьювантной системной терапии при различных фенотипах РМЖ и различных схем терапии.

Исследована частота трансформации иммунофенотипа в другой фенотип в результате проведенной неoadьювантной системной терапии.

Определена безопасность и эффективность органосохраняющего лечения у пациентов, достигших 5-й степени регресса опухоли по классификации Miller-Payne.

Изучена безрецидивная и общая выживаемость пациентов с резидуальной опухолью при различных фенотипах РМЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Несмотря на использование современных лекарственных средств при проведении неoadьювантной системной терапии (НСТ) с целью снизить стадию РМЖ или, даже, полностью устранить инвазивную опухоль (pCR), все же более чем у половины леченных пациентов выявляется остаточная опухоль в молочной железе или в удаленных регионарных лимфоузлах (т. н. резидуальное заболевание).

В работе было показано, что в результате проведенной НСТ снижается клеточная плотность и экспрессия индикатора пролиферации Ki67, меняется экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), HER2. В результате этих изменений меняется фенотип в

резидуальной опухоли приблизительно у 20–25% пациентов. Эти закономерности следует учитывать при планировании дальнейшего послеоперационного (адьювантного) лечения.

Изучение отдаленных результатов у пациентов, начавших лечение с неoadьювантной (предоперационной) терапии, показало значимые отличия как от степени патоморфологического ответа (регресса) опухоли, так и иммуногистохимического фенотипа РМЖ.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической онкологии при планировании лечения пациентов с диагнозом рак молочной железы.

Методология и методы исследования

Материалом для исследования послужили клинические данные диагностики, лечения и динамического наблюдения 339 пациентов с диагнозом рак молочной железы с 2016 года по 2021 год.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение литературных данных по лекарственному лечению РМЖ, улучшению общей и безрецидивной выживаемости у пациентов после неoadьювантного и адьювантного лечения. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы и верифицированы выводы и практические рекомендации.

Реализация работы

Результаты исследования нашли отражение в научных работах (список прилагается), внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие резидуальной опухоли четко ассоциировано с повышением риска местного и отдаленного прогрессирования.
2. Включение в схемы неoadьювантной терапии последовательного применения антрациклин-таксан содержащих режимов в комбинации с таргетной терапией при HER2-позитивном РМЖ, а также добавление препаратов платины при трижды негативном РМЖ улучшает клинический и патоморфологический ответ.
3. Независимым прогностическим фактором, достоверно снижающим вероятность рецидива рака молочной железы без BRCA-мутации, является достижение патоморфоза 5 по Miller-Payne, с индексом RCB 0–1 после проведения неoadьювантной химиотерапии.
4. При резидуальных карциномах ТНРМЖ добавление капецитабина в пост-неoadьювантном режиме достоверно улучшают показатели выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа данных.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на V, VI и VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» в 2019, 2020 и 2021

годах. Апробация диссертации состоялась в 2020 г. на базе объединенной научно-практической конференции хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. По материалам исследования опубликовано 8 работ в центральных научных журналах, в том числе 3, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов кандидатской диссертаций, в сборниках научных трудов, изданы тезисы докладов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 01.07.2021 г.) в практическую деятельность хирургического отделения опухолей молочной железы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проведена оценка данных медицинской документации, совместно с патоморфологами проводил анализ биопсийного и операционного материалов, подготовлены основные научные публикации. Самостоятельно принимал участие в проведении всех этапов лечения (неoadъювантное, хирургическое, адъювантное) у пациентов с диагнозом рак молочной железы, осуществлял послеоперационное ведение и наблюдение за больными, в том числе на амбулаторном этапе. Автором лично проанализирована информация о результатах других лечебных методов, разработан дизайн исследования, с участием автора составлена и модифицирована программа математико-статистической обработки данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – более 90%, в обобщении и анализе – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, результаты и выводы диссертации, соответствуют п. 6 паспорта специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов).

Структура и объём диссертации

Стиль диссертации традиционный. Диссертация изложена на 110 страницах, включает в себя 42 таблицы и 11 рисунков. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Список литературы состоит из 125 источников, в том числе 12 отечественных и 113 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (номер протокола 31/245 от 29.11.2017 г.). В настоящее исследование были включены сведения о 339 пациентах как с первично операбельным, так и с местно-распространенным первично неоперабельным РМЖ, подлежащие неoadъювантному лечению, которое проводилось в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2016 по 2018 год. Возраст женщин составлял от 25 до 81 лет, медиана возраста – 50 лет (Q_1 (минимальное значение) = 43 лет, Q_3 (максимальное значение) = 60 лет).

В работе использовано проспективное и поперечное когортное исследование. Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неoadъювантного системного лечения (химиотерапия, таргетная терапия и эндокринотерапия), оперативного вмешательства, адъювантного лечения (химиотерапия, таргетная терапия и эндокринотерапия в зависимости от ИГХ подтипа, лучевая терапия) и последующего наблюдения.

В зависимости от проводимой неoadъювантной химиотерапии пациенты были разделены на 3 когорты, соответствующие ИГХ-подтипу РМЖ:

1. Когорта пациентов с люминальным В, HER2-негативным РМЖ (ER+, PR+/-, HER2-, Ki67 \geq 20%) – 135 пациентов.

Группа 1 (36 пац., возраст 57-81 лет, cT2-4b;N0-2;M0): в группу включены пациенты в менопаузе, получившие в неoadъювантную эндокринотерапию – торемифен 120 мг/сут. или эксеместан 25 мг/сут. x 4 мес. → операция → (полный регресс (pCR)/резидуальная опухоль) ± адъювантная химиотерапия, лучевая терапия → адъювантная эндокринотерапия терапия до 5 лет.

Группа 2 (44 пац., возраст 25-75 лет, cT1-4b;N1-3;M0): неoadъювантная химиотерапия по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м²) x4 / AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) x4-6, 1 р в 21 день → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) ± адъювантная химиотерапия, лучевая терапия → адъювантная эндокринотерапия терапия до 5 лет.

Группа 3 (55 пац., возраст 25-67 лет, cT1-4b;N1-3;M0): неoadъювантная химиотерапия по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) x4, 1 р в 21 день → 12 циклов монокимиотерапии препаратом паклитаксел 80 мг/м² в еженедельном режиме → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) ± адъювантная химиотерапия, лучевая терапия → адъювантная эндокринотерапия терапия до 5 лет.

Адъювантная химиотерапия в когорте пациентов люминального В (HER2-) РМЖ назначалась по схемам: FAC/AC x4-6, паклитаксел x12 и капецитабин x6.

2. Объединенная когорта пациентов с HER2-положительным РМЖ (ER+/-, PR+/, HER2-3+, сверхэкспрессия положительная) – 102 пациента. Люминальный В HER2-положительный- 73 пациента, не люминальный HER2-положительный- 29 пациентов.

Группа 4 (50 пац., возраст 27-78 лет, сT1-4b;N0-2;M0): неoadъювантная монокимиотерапия доцетаксел 75 мг/м² - 4 цикла 1 р. в 21 день → 4 цикла по схеме ЕС (эпирубицин 90 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²), в комбинации с таргетной терапией препаратом трастузумаб 8 циклов 1 раз в 21 день, (трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг) → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → таргетная терапия, лучевая терапия → ±адъювантная эндокринотерапия терапия до 5 лет.

Группа 5 (52 пац., возраст 32-66 лет, сT1-4b;N0-3;M0): неoadъювантная химиотерапия по схеме AC - 4 цикла (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 21 день, затем 4 цикла монокимиотерапия препаратом доцетаксел 75 мг/м² в комбинации с таргетной терапией препаратом трастузумаб 4 цикла 1 р. в 21 день. → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → таргетная терапия, лучевая терапия → ±адъювантная эндокринотерапия терапия до 5 лет.

3. Когорта пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ER-, PR-, HER2-0) – 102 пациента.

Группа 6 (24 пац., возраст 31-68 лет, сT2-4b;N0-2;M0): неoadъювантная химиотерапия эрибулин (1,1 мг/м² в 1 и 8 день) – 4 цикла 1 раз в 21 день + карбоплатин AUC6 (1 день) → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → адъювантная химиотерапия 4 цикла по схеме FAC → ±лучевая терапия.

Группа 7 (26 пац., возраст 32-76 лет, сT2-4b;N0-3;M0): неoadъювантная химиотерапия паклитаксел 80 мг/м² в 1 и 8 день + карбоплатином AUC6 (1 день) - 4 цикла, 1 р. в 21 день. → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → адъювантная химиотерапия 4 цикла по схеме FAC → ±лучевая терапия.

Группа 8 (15 пац., возраст 33-66 лет, сT2-4b;N0-2;M0): неoadъювантная химиотерапия по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² 1 р в 21 день) – 4 цикла, 1 р. в 21 день → монокимиотерапия препаратом паклитаксел 80 мг/м² в еженедельном режиме - 12 циклов → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → адъювантная химиотерапия капецитабин 2500 мг/м², 1-14-й дни до 6 циклов → ±лучевая терапия.

Группа 9 (37 пац., возраст 32-65 лет, сT2-4b;N0-3;M0): неoadъювантная химиотерапия по схеме паклитаксел 175 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², карбоплатин AUC5 - 6 циклов 1 р. в 21 день → операция → (полный регресс (pCR)/ резидуальная опухоль) → адъювантная химиотерапия капецитабин 2500 мг/м², 1-14-й дни до 6 циклов → ±лучевая терапия.

Таким образом, когорты разделены в зависимости от подтипа РМЖ. Различия между группами заключались в режимах неoadъювантной системной терапии, также в каждой группе в зависимости от исхода неoadъювантного лечения пациентам назначалось адъювантное

лечение (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия, лучевая терапия), далее представлено в таблице 2.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных результатов исследования с использованием методов базисной и многомерной статистики проводился с помощью статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA) [Бююль А., 2005].

В процессе статистического анализа данных оценивались параметры, включающие в себя возраст пациентов, особенности опухолевого процесса и используемые методы лечения. Изучаемыми исходами заболевания в отношении оценки эффективности неoadьювантной терапии были достижение pCR по Miller-Payne и RCB, динамика Ki-67, наличие резидуальной опухоли; в отношении оценки эффективности адьювантной терапии изучаемыми исходами был рецидивирование и наступление летального исхода.

Были использованы два метода анализа наступления событий [Шарашова Е.Е., Гржибовский А.М., 2017]:

1. Метод Каплана-Майера (множительный непараметрический метод).
2. Регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены 339 пациентов с диагнозом рак молочной железы в возрасте от 25 до 81 года.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Характеристика	Значение
Количество пациентов (всего), N (%)	339 (100,0)
Возраст, лет, (Me (Q ₁ ; Q ₃))	50,0 (43,0; 61,0)
Подтип РМЖ, N (%)	
Трижды негативный	102 (30,1)
HER2-позитивный	102 (30,1)
ER/PR+ HER2+	73 (21,5)
ER/PR– HER2+	29 (8,5)
Люминальный В (HER2-негативный)	135 (39,8)
Стадия заболевания, N (%)	
II	210 (61,9)
III	129 (38,1)
Степень злокачественности G, N (%)	
Высокая (G3)	189 (55,7)
Умеренная (G2)	145 (42,8)
Низкая (G1)	5 (1,5)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам, N (%)	
ER (+)	209 (61,7)
ER (-)	130 (38,3)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам, Me (Q ₁ ; Q ₃)	7,0 (0,0; 8,0)
Экспрессия рецепторов к прогестерону, N (%)	
PR (+)	178 (52,5)
PR (-)	161 (47,5)
Экспрессия рецепторов к прогестерону, Me (Q ₁ ; Q ₃)	3,0 (0,0; 8,0)
Рецепторы HER2, N (%)	
Сверхэкспрессия HER2	102 (30,1)
Слабая экспрессия HER2	57 (16,8)
HER2(-)	180 (53,1)
Размер опухолевого узла, мм (Me (Q ₁ ; Q ₃))	29,0 (25,0; 35,0)
Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	40,0 (25,0; 70,0)

Проведенное лекарственное и хирургическое лечения у включенных в исследование пациентов при различных подтипах РМЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Проведенное лечение при различных ИГХ подтипах РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа после НСТ)

Лечение	Подтип РМЖ		
	Трижды негативный n=102 (%)	HER2- позитивный n=102 (%)	Люминальный В (HER2- негативный) n=135 (%)
Неoadьювантная системная терапия			
НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин x4)	24 (23,5)	-	-
НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин x4)	26 (25,5)	-	-
НСТ-3 (АС x4→ паклитаксел x12)	15 (14,7)	-	55 (40,8)
НСТ-4 (FAC/AC x4-6)	-	-	44 (32,6)
НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин x6)	37 (36,3)	-	-
НСТ-6 (доцетаксел x4+ FEC x4+трастузумаб x8)	-	50 (49,0)	-
НСТ-7 (АСx4 →доцетаксел+трастузумаб x4)	-	52 (51,0)	-
НСТ-8 (тамоксифен, торемифен 4 мес.)	-	-	21 (15,6)
НСТ-9 (ингибиторы ароматазы 4 мес.)	-	-	15 (11,1)
Операция			
Мастэктомия	65 (63,7)	57 (55,9)	113 (83,7)
Органосохраняющая операция	37 (36,3)	45 (44,1)	22 (16,3)
Адьювантная химиотерапия			
	109 (100,0)	99 (100,0)	131 (100,0)
Не проводилась	61 (56,0)	99 (100,0)	71 (54,2)
АХТ-1 (АС x4→ паклитаксел x12)	-	-	7 (5,3)
АХТ-2 (FAC/AC x4-6)	20 (18,3)	-	14 (10,7)
АХТ-3 (капецитабин x6)	28 (25,7)	-	10 (7,6)
АХТ-4 (паклитаксел x12)	-	-	29 (22,1)
Адьювантная таргетная терапия			
Не проводилась	109 (100,0)	-	131 (100,0)
Проводилась (трастузумаб до года)	-	99(100,0) в т.ч. 71 Люм. В HER2+	-
Адьювантная эндокринотерапия			
Не проводилась	109 (100,0)	28 (28,3)	-
АЭТ-1 (тамоксифен до 5 лет)	-	31 (31,3)	50 (38,2)
АЭТ-2 (ингибиторы ароматазы до 5 лет)	-	40 (40,4)	81 (61,8)
Лучевая терапия			
Не проводилась	38 (37,3)	39 (38,2)	32 (23,7)
Проводилась	64 (62,7)	63 (61,8)	103 (76,3)

В дальнейшем после проведения неoadьювантного лечения отмечалась иммуногистохимическая трансформация резидуальной опухоли, данные представлены в таблице 9. Адьювантное лекарственное лечение во всех когортах планировалось уже с учетом трансформации, эти данные отражены в таблице 2.

**Оценка связи между наличием/отсутствием резидуальной опухоли
(недостижение pCR) с исходными характеристиками опухоли
и видом неоадьювантной системной терапии**

Выявление резидуальной опухоли проводилось на этапе оперативного вмешательства после проведения неоадьювантной системной терапии. В процессе анализа проведена оценка статистической связи между риском сохранения опухоли и предсуществующими особенностями опухолевого процесса до начала лечения, видом проводимой неоадьювантной терапии и возрастом пациентов.

Частота встречаемости резидуальной опухоли в зависимости от подтипа РМЖ представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Частота встречаемости резидуальной опухоли в зависимости от подтипа РМЖ

Подтип РМЖ	N (%)		χ^2	p
	Наличие резидуальной опухоли	Отсутствие резидуальной опухоли (Miller-Payne 5; RCB0-1)		
Трижды негативный	41 (40,2)	61 (59,8)	87,023	<0,001
HER2-позитивный	46 (45,1)	56 (54,9)		
ER/PR+ HER2+	36 (35,3)	37 (36,3)		
ER/PR— HER2+	10 (9,8)	19 (18,6)		
Люминальный В (HER2-негативный)	125 (92,6)	10 (7,4)		

Как видно из таблицы 3, в отношении наличия резидуальной опухоли при различных подтипах РМЖ реже всего патоморфологический полный ответ наблюдается при люминальном В (HER2-) подтипе РМЖ.

Описание резидуальной опухоли по грациям Miller-Payne и RCB представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика резидуальной опухоли по Miller-Payne и RCB

Грация	N (%)					
	Трижды негативный РМЖ n=41		HER2-позитивный n=46		Люминальный В (HER2-негативный) n=125	
	Miller-Payne	RCB	Miller-Payne	RCB	Miller-Payne	RCB
1	6 (14,6)	2 (4,9)	2 (4,3)	21 (45,7)	25 (20,0)	12 (9,6)
2	9 (22,0)	27 (65,8)	5 (10,9)	19 (41,3)	37 (29,6)	66 (52,8)
3	24 (58,6)	12 (29,3)	20 (43,5)	6 (13,0)	53 (42,4)	47 (37,6)
4	1 (2,4)	-	19 (41,3)	-	10 (8,0)	-
5	1 (2,4)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-

Характеристика выборки пациентов с трижды негативным РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика выборки пациентов с трижды негативным РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли

Характеристика	N (%)		Значение критерия *	p
	Наличие резидуальной опухоли n=41	Отсутствие резидуальной опухоли (pCR) n=61		
Количество пациентов (всего), N (%)	41 (40,2)	61 (59,8)		
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	47,0 (41,0; 58,5)	44,0 (37,0; 50,0)	-1,827	0,068
Стадия заболевания, N (%)			6,624	0,010
II	20 (30,8)	45 (69,2)		
III	21 (56,8)	16 (43,2)		
Степень злокачественности G, N (%)			0,136	0,713
Высокая	36 (40,9)	52 (59,1)		
Умеренная	5 (35,7)	9 (64,3)		
Размер опухолевого узла, мм (Me (Q ₁ ; Q ₃))	30,0 (26,5; 49,5)	28,0 (25,0; 33,0)	-2,709	0,007
Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	60,0 (40,0; 80,0)	80,0 (60,0; 90,0)	-2,340	0,019
Неoadъювантная химиотерапия			7,785	0,051
НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4; n=24)	15 (62,5)	9 (37,5)		
НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4; n=26)	10 (38,5)	16 (61,5)		
НСТ-3 (АС х4→паклитаксел х12; n=15)	7 (46,7)	8 (53,3)		
НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин х6; n=37)	10 (27,0)	27 (73,0)		

* χ^2 – для качественных переменных, z – для количественных переменных

Как видно из представленной таблицы, включение в схему неoadъювантной химиотерапии ТНРМЖ карбоплатина дополнительно к антрациклинам и таксанам увеличивает вероятность достижения 5-й степени патоморфологической регрессии опухоли (по Miller-Rayne) до 73%.

Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для трижды негативного РМЖ в отношении отсутствия резидуальной опухоли (благоприятный исход) после проведенной неoadъювантной системной терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты логистического регрессионного анализа для трижды негативного РМЖ (переменная исхода – наличие/отсутствие резидуальной опухоли)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ _{скор.}	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,963	0,927-1,000	0,050	0,954	0,912-0,997	0,038
Стадия						
II	2,953	1,279-6,820	0,011	1,250	0,386-4,044	0,710
III	референтная категория					
Размер опухолевого узла	0,958	0,929-0,988	0,007	0,957	0,921-0,995	0,025
Ki-67	1,020	1,001-1,020	0,035	1,032	1,008-1,057	0,009
Неoadьювантная системная терапия						
НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин x4; n=24) референтная категория						
НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин x4; n=26)	2,667	0,850-8,366	0,093	2,694	0,721-10,063	0,141
НСТ-3 (АС x4→паклитаксел x12; n=15)	1,944	0,495-7,638	0,341	2,186	0,459-10,408	0,326
НСТ-5 (паклитаксел+доксорубин+карбоплатин x6; n=37)	4,500	1,498-13,515	0,007	5,517	1,494-20,376	0,010

* $R^2 = 0,324$

Как видно из представленной таблицы, при трижды негативном РМЖ на шансы благоприятного исхода (pCR) неoadьювантной системной терапии (отсутствие резидуальной опухоли) статистически значимо влиял возраст пациентов (обратно пропорциональная связь), то есть чем моложе был возраст пациентов, тем чаще было достижение полного патоморфологического регресса (pCR). Размер опухолевого узла (обратно пропорциональная связь), у пациентов с клинически меньшим размером, достижение pCR также было чаще. Значение Ki-67 (прямопропорциональная связь), у пациентов с более высоким индексом, ответ на системную терапию был лучше. Основным и наиболее значимым в оценке результатов был многофакторный анализ эффективности терапии, который в свою очередь показал, что у пациентов с трижды негативным РМЖ назначение схемы НСТ-5 (паклитаксел+доксорубин+карбоплатин x6) повышало шансы благоприятного исхода по сравнению со схемой НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин x4) в 5,5 раз (95% ДИ 1,5-20,4) и соответственно со схемами НСТ-2 и НСТ-3.

Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для HER2-позитивного РМЖ в отношении отсутствия резидуальной опухоли (благоприятный исход) после проведенной неoadьювантной системной терапии представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты логистического регрессионного анализа для HER2-положительного РМЖ (переменная исхода – наличие/отсутствие резидуальной опухоли)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ _{скор.}	95% ДИ	p
Возраст	1,015	0,977-1,055	0,432	1,015	0,974-1,056	0,483
Стадия						
II	1,345	0,589-3,073	0,482	1,696	0,692-4,157	0,248
III	референтная категория					
Размер опухолевого узла	1,011	0,974-1,048	0,577	1,016	0,978-1,056	0,417
Ki-67	1,001	0,982-1,019	0,956	1,002	0,984-1,021	0,807
Неoadъювантная системная терапия						
НСТ-6 (доцетаксел x4+ FEC x4+трастузумаб x8; n=50) референтная категория						
НСТ-7 (АСx4→доцетаксел+трастузумаб x4; n=52)	1,074	0,488-2,366	0,859	1,146	0,507-2,589	0,744

* $R^2 = 0,026$

Как видно из представленной таблицы, в отношении HER2-положительного РМЖ не было обнаружено статистически значимое влияние изучаемых факторов на благоприятный исход неoadъювантной системной терапии (отсутствие резидуальной опухоли).

Таблица 8 – Результаты логистического регрессионного анализа для люминального В (HER2-негативный) РМЖ (переменная исхода – наличие/отсутствие резидуальной опухоли)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ _{скор.}	95% ДИ	p
Возраст	1,049	0,984-1,119	0,145	1,029	0,960-1,103	0,422
Стадия						
II	0,363	0,088-1,501	0,162	0,314	0,065-1,526	0,151
III	референтная категория					
Размер опухолевого узла	0,996	0,949-1,046	0,879	0,978	0,922-1,037	0,463
Ki-67	1,015	0,986-1,045	0,315	1,014	0,983-1,046	0,368
Неoadъювантная системная терапия						
НСТ-3 (АС x4→ паклитаксел x12 ; n=55) референтная категория						
НСТ-4 (FAC x4, AC x6 ; n=44)	1,855	0,488-7,053	0,364	1,870	0,459-7,661	0,384

* $R^2 = 0,116$

Как видно из представленных таблиц, в отношении люминального В РМЖ не было обнаружено статистически значимое влияние изучаемых факторов на благоприятный исход неoadъювантной системной терапии (отсутствие резидуальной опухоли). За исключением группы с ER+/HER2+ которые получали ХТ+трастузумаб (НСТ-6 или НСТ-7), из 73 пациентов с ER+/HER2+ РМЖ, также относящихся к люминальному В подтипу, получавших неoadъювантную химиотерапию + трастузумаб (НСТ-7 или НСТ-8) резидуальная опухоль выявлена у 36 пациентов (49,3%), а полный регресс (pCR) у 37 (50,7%). Таким образом, при

этом варианте люминального В подтипа на неоадьювантном этапе предпочтительна цитотоксическая химиотерапия в комбинации с анти-HER2 терапией.

Смена ИГХ подтипа (фенотипа) РМЖ после проведенной НСТ

После проведенной НСТ во всех группах пациентов была проанализирована частота и направленность смены (трансформации) ИГХ подтипа (иммунофенотипа) РМЖ, представлено в таблице 9. Наблюдалась смена иммунофенотипа опухоли по показателям экспрессии рецепторов гормонов ER,PR, статуса HER2, изменение индекса пролиферации Ki67. Изменение фенотипа шло разнонаправлено, люминальный В (HER2-) переходил в люминальный подтип А у 26 пациентов (19,3%), у 7 (5,2%) пациентов отмечался переход в трижды негативный подтип. При истинном HER2-позитивном РМЖ (ER/PR-, HER2+), трансформация в люминальный В (ER+, HER2+) была у 2 пациентов (6,9%), трижды негативный у 3 (10,3%). При люминальном В (HER2-позитивном) переход в ТНРМЖ был у 3 (4,1%), не люминальный HER2-позитивный у 4 (5,5%) пациентов. В группе пациентов с ТНРМЖ отмечалось появление экспрессии ER у 3 пациентов (2,9%) и HER2 у 3 пациентов (2,9%).

В адьювантной стратегии после трансформации ИГХ-фенотипа проводилась индивидуализация адьювантного лечения резидуального заболевания. При трансформации люминального В (HER2-) в люминальный А - адьювантная эндокринотерапия оставалась неизменной. При трансформации резидуальной опухоли в ТНРМЖ, проводилась адьювантная химиотерапия (схема AC или капецитабин), в случае появления рецепторов ER/PR у ТНРМЖ - назначалась эндокринотерапия. При появлении HER2-экспрессии пациенту адьювантно добавлялась таргетная терапия трастузумабом. Во время периода наблюдения у этой категории пациентов, в тех случаях, когда возникал рецидив заболевания, при повторном иммуногистохимическом исследовании определялся также не первичный, а новый фенотип заболевания, возникший после трансформации.

Таблица 9 – Смена фенотипа РМЖ после проведенной неоадьювантной системной терапии НСТ

Фенотипический подтип опухоли до НСТ	Число пациентов n	Фенотипический подтип опухоли после завершения НСТ	Число пациентов n	%
1	2	3	4	5
Люминальный В (HER2-негативный)	135	Люминальный В (HER2-)	92	68,15
		Люминальный А	26	19,3
		Трижды негативный	7	5,2
		pCR (Miller-P.5/RCB0)	10	7,4

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
HER2- позитивный N=102	ER+/HER2+ N=73	ER/PR+HER2+	29	39,7
		ER/PR+HER2+→ТНPMЖ	3	4,1
		ER/PR+HER2+→ER/PR- HER2+	4	5,5
		pCR (Miller-P.5/RCB0)	37	50,7
	ER-/HER2+ N=29	ER/PR- HER2+	5	17,2
		ER/PR- HER2+→ТНPMЖ	3	10,3
		ER/PR- HER2+→ ER/PR+HER2+	2	6,9
		pCR (Miller-P.5/RCB0)	19	65,5
Трижды негативный	102	Трижды негативный	35	34,3
		Люминальный В (HER2-)	3	2,9
		Люминальный В (HER2+)	3	2,9
		pCR (Miller-P.5/RCB0)	61	57,8

Анализ безрецидивной и общей выживаемости

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проводился в два этапа: на первом этапе анализ проводился методами базисной статистики, на втором этапе при обработке данных использовался многомерный статистический анализ.

В проспективном когортном исследовании срок наблюдения пациентов составил от 9 до 63 месяцев.

Результаты оценки количества пациентов с рецидивом заболевания и времени до наступления рецидива или смерти от заболевания и расчеты кривых безрецидивной и общей выживаемости представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с РМЖ

Подтип РМЖ	Наличие/ отсутствие резидуальной опухоли	Кол-во наблюдений, N	Кол-во неблаг. исходов (рецидив), N (%)	Время до наступления рецидива, мес. Me (Q ₁ ; Q ₃)
1	2	3	4	5
Трижды негативный n=102	Наличие рез.опухоли	41	21 (51,2)	25,0 (19,0; 34,5)
	pCR	61	5 (8,2)	32,0 (23,5; 36,0)

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
HER2-позитивный n=102	Наличие рез.опухоли	46	11 (23,9)	27,0 (21,0; 33,0)
	ER/PR+ HER2+	36	8 (22,2)	28,5 (23,0; 34,0)
	ER/PR— HER2+	10	3 (30,0)	26,0 (21,0; 31,5)
	pCR	56	5 (8,9)	30,0 (22,5; 47,5)
	ER/PR+ HER2+	37	3 (8,1)	34,5 (24,5; 50,5)
	ER/PR— HER2+	19	2 (10,5)	28,5 (22,0; 44,5)
Люминальный В (HER2-негативный) n=135	Наличие рез.опухоли	125	32 (25,6)	25,5 (20,5; 31,8)
	pCR	10	0 (0,0)	-
Все	Наличие рез.опухоли	212	64 (30,1)	-
	pCR	127	10 (7,8)	-

Таблица 11 – Оценка общей выживаемости у пациентов с РМЖ

Подтип РМЖ	Наличие/ отсутствие резидуальной опухоли	Кол-во наблюдений, N	Кол-во исходов (смерти от РМЖ), N (%)	Время до наступления летального исхода, мес. Me (Q ₁ ; Q ₃)
Трижды негативный n=102	Наличие рез.опухоли	41	14 (34,1)	30,5 (19,3; 40,8)
	pCR	61	1 (1,6)	-
HER2-позитивный n=102	Наличие рез.опухоли	46	7 (15,2)	32,0 (27,0; 43,0)
	ER/PR+ HER2+	36	6 (16,7)	33,5 (24,0; 37,0)
	ER/PR— HER2+	10	1 (10,0)	-
	pCR	56	2 (3,6)	35,0 (25,0; 49,5)
	ER/PR+ HER2+	37	2 (5,4)	36,5 (25,5; 52,0)
ER/PR— HER2+	19	0 (0,0)	-	
Люминальный В (HER2-негативный) n=135	Наличие рез.опухоли	125	18 (14,4)	30,5 (27,0; 30,5)
	pCR	10	0 (0,0)	-
Все	Наличие рез.опухоли	212	39 (18,3)	-
	pCR	127	3 (2,3)	-

Как видно из представленных таблиц, наличие резидуальной опухоли ожидаемо существенно ухудшает прогноз заболевания в отношении безрецидивной и общей выживаемости при всех подтипах РМЖ.

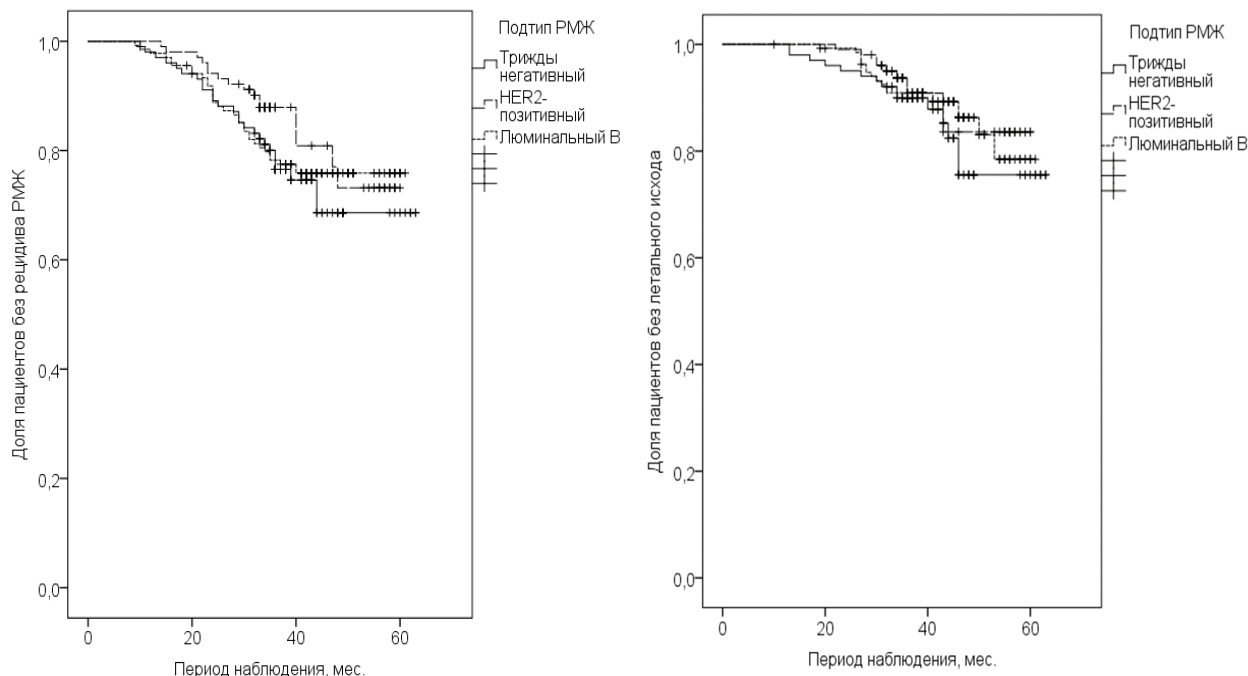


Рисунок 1,2- Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости при различных подтипах РМЖ (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи - пациенты, выпавшие из наблюдения).

Таблица 12 – Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости при всех подтипах РМЖ

Выживаемость	Критерий сравнения	χ^2	p
Безрецидивная	Логранговый	2,077	0,354
	Бреслоу	2,907	0,234
	Tarone-Ware	2,581	0,275
Общая	Логранговый	1,586	0,452
	Бреслоу	1,073	0,585
	Tarone-Ware	1,279	0,528

Как видно из представленных рисунков и таблицы 1, кривые Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости при сравнении различных подтипов РМЖ статистически значимо не отличались.

Многомерный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адъювантного лечения

На этапе отбора факторов для включения в регрессионный анализ Кокса была проведена оценка взаимной связи между ними, так как сильно коррелирующие между собой

факторы не могут быть включены в данный вид многомерного анализ. Результаты оценки связи между фактом наличия резидуальной опухоли и характеристиками опухолевого процесса после проведенной неoadъювантной системной терапии представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Оценка связи между фактом наличия резидуальной опухоли и характеристиками опухолевого процесса после проведенной неoadъювантной системной терапии

	Критерий	Значение силы связи	p
Градация Miller-Payne	τ_c	0,918	<0,001
Градация RCB	τ_c	0,841	<0,001
Стадия заболевания	τ_c	-0,781	<0,001
Степень злокачественности (G)	τ_c	-0,851	<0,001
Ki-67	ρ	-0,774	<0,001

Как видно из представленной таблицы, были выявлены статистически значимые сильные корреляционные связи между фактом наличия резидуальной опухоли и характеристиками опухолевого процесса после проведенной неoadъювантной системной терапии.

Таким образом, вследствие наличия сильных корреляционных связей между фактом наличия резидуальной опухоли, необходимость вводить в регрессионную модель Кокса данные факторы была исключена.

В регрессионные модели Кокса включались фактор наличия резидуальной опухоли, фактор использования определенных схем адъювантной терапии и возраст пациентов.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива и риска наступления летального исхода при трижды негативном РМЖ представлены в таблице 14 и 15 соответственно.

Таблица 14 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива при трижды негативном РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа – 48 пациентов)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
Резидуальная опухоль						
Имеется	8,097	3,047-21,515	<0,001	7,866	2,813-21,999	<0,001
Отсутствует	референтная категория					
	Адъювантная химиотерапия					
АХТ-3 (капецитабин х6; n=28)	0,134	0,044-0,408	<0,001	0,287	0,085-0,973	0,045
АХТ-2 (ФАС/АС х4-6; n=20)	0,189	0,065-0,552	0,002	0,312	0,102-0,949	0,040
Не проводилась	референтная категория					
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) 47,0 (41,0; 58,5)	0,994	0,959-1,030	0,738	0,970	0,932-1,009	0,135

Таблица 15 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска летального исхода при трижды негативном РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа – 48 пациентов)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
Резидуальная опухоль						
Имеется	25,054	3,161-183,061	0,002	22,634	2,863-178,914	0,003
Отсутствует	референтная категория					
	Адьювантная химиотерапия					
АХТ-3 (капецитабин х6; n=28)	0,047	0,007-0,296	0,001	0,078	0,010-0,614	0,015
АХТ-2 (FAC/AC х4-6; n=20)	0,224	0,056-0,889	0,033	0,455	0,111-1,781	0,252
Не проводилась	референтная категория					
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) 47,0 (41,0; 58,5)	1,005	0,961-1,052	0,818	0,985	0,936-1,036	0,557

Как видно из представленных таблиц, фактор наличия резидуальной опухоли является решающим в отношении как риска рецидива заболевания (ОР 7,9 (95% ДИ 2,8–22,0)), так и в отношении наступления летального исхода (ОР 22,6 (95% ДИ 2,9–178,9)).

Использование схем АХТ-3 (капецитабин х6) и АХТ-2 (FAC/AC х4-6) в равной степени снижало риск наступления рецидива заболевания (ОР 0,287 (95% ДИ 0,085-0,973) что соответствует (ОР 3,5 (95% ДИ 1,0-11,8) и (ОР 0,312 (95% ДИ 0,102-0,949) что соответствует ОР 3,2 (95% ДИ 1,1-9,8), но при этом риск летального исхода снижало только использование схемы адьювантной химиотерапии АХТ-3 (ОР 0,078 (95% ДИ 0,010-0,614) что соответствует (ОР 12,8 (95% ДИ 1,6-100,0), p=0,015.

Таким образом, схема АХТ-3 (монохимиотерапия капецитабином х6) может рассматриваться как адьювантная терапия выбора при трижды негативном РМЖ.

Тем не менее, рассчитанная степень влияния фактора наличия резидуальной опухоли на риск рецидива заболевания и летального исхода приблизительно в 2 раза больше, чем степень влияния назначения адьювантной терапии.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива и риска наступления летального исхода при HER2-позитивном РМЖ представлены в таблицах 16 и 17 соответственно.

Таблица 16 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива при HER2-позитивном РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа ER/PR+ HER2+ – 71 пациент)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
Резидуальная опухоль						
Имеется			0,073	3,157	0,939-10,614	0,063
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная эндокринотерапия						
АЭТ-1 (антиэстрогены; n=31)	0,924	0,284-3,005	0,895	0,641	0,152-2,475	0,492
АЭТ-2 (ингибиторы ароматазы; n=40)	0,612	0,165-2,265	0,462	0,542	0,141-2,078	0,372
Не проводилась	референтная категория					
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) 52,0 (45,8; 58,0)	1,011	0,962-1,063	0,669	1,011	0,954-1,071	0,718

Таблица 17 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска летального исхода при HER2-позитивном РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа ER/PR+ HER2+ – 71 пациент)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
Резидуальная опухоль						
Имеется	3,903	0,808-18,849	0,090	3,161	0,472-21,158	0,236
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная эндокринотерапия						
АЭТ-1 (антиэстрогены; n=31)	2,040	0,510-8,164	0,313	2,055	0,397-10,633	0,390
АЭТ-2 (ингибиторы ароматазы; n=40)	0,502	0,056-4,503	0,538	0,478	0,051-4,444	0,515
Не проводилась	референтная категория					
Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) 52,0 (45,8; 58,0)	1,033	0,961-1,111	0,373	1,062	0,976-1,157	0,164

Как видно из представленных таблиц, для HER2-позитивного РМЖ наличие резидуальной опухоли, вероятно, определяло прогноз заболевания только в отношении рецидива заболевания (связь между фактором и исходом была близка к статистически значимой), но не в отношении летального исхода. Не было выявлено статистически значимого влияния используемых схем адьювантной эндокринотерапии, что, возможно, явилось следствием относительно небольшого количества наблюдаемых исходов.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива и риска наступления летального исхода при люминальном В (HER2-) РМЖ представлены в таблицах 18 и 19 соответственно.

Таблица 18 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива при люминальном В (HER2-негативный) РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа в люминальный А-26 пациентов)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	р	ОР _{скор.}	95% ДИ	р
1	2	3	4	5	6	7
Резидуальная опухоль						
Имеется	23,011	0,096-5499,3	0,262	-	-	0,978
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная химиотерапия						
Не проводилась	референтная категория					
АХТ-2 (ФАС/АС х4-6; n=14)	0,426	0,058-3,149	0,403	0,332	0,044-2,483	0,283
АХТ-3 (капецитабин х6; n=10)	2,421	0,922-6,356	0,073	2,296	0,844-6,250	0,104
АХТ-4 (паклитаксел х12; n=29)	0,187	0,044-0,792	0,023	0,169	0,039-0,727	0,017
Адьювантная эндокринотерапия						
АЭТ-1 (антиэстрогены; n=50)	0,473	0,204-1,093	0,080	0,553	0,219-1,396	0,210
АЭТ-2 (ингибиторы ароматазы; n=81)	референтная категория					
Возраст, лет (Ме (Q1; Q3)) 56,0 (43,5; 65,0)	1,088	0,979-1,038	0,599	0,998	0,696-1,028	0,899

Таблица 19 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска летального исхода при люминальном В (HER2-негативный) РМЖ (с учетом ИГХ-трансформации подтипа в люминальный А-26 пациентов)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	р	ОР _{скор.}	95% ДИ	р
Резидуальная опухоль						
Имеется	22,941	0,014-38672,0	0,409	-	-	0,983
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная химиотерапия						
Не проводилась	референтная категория					
АХТ-1 (ФАС/АС х4-6; n=14)	1,078	0,139-8,388	0,943	0,963	0,119-7,776	0,972
АХТ-3 (капецитабин х6; n=10)	2,491	0,688-9,017	0,164	2,073	0,538-7,994	0,290
АХТ-4 (паклитаксел х12; n=29)	0,582	0,161-2,108	0,409	0,473	0,127-1,763	0,264
Адьювантная эндокринотерапия						
АЭТ-1 (антиэстрогены; n=50)	0,867	0,325-2,312	0,779	1,359	0,459-4,019	0,580
АЭТ-2 (ингибиторы ароматазы; n=81)	референтная категория					
Возраст, лет (Ме (Q1; Q3)) 56,0 (43,5; 65,0)	0,995	0,958-1,033	0,786	1,003	0,964-1,044	0,875

Как видно из представленных таблиц, для люминального В (HER2-негативный) РМЖ наличие резидуальной опухоли не определяло прогноз заболевания ни в отношении рецидивирования, ни в отношении летального исхода. Не было выявлено статистически значимого влияния используемых схем адъювантной эндокринотерапии, что, возможно, явилось следствием относительно небольшого количества наблюдаемых исходов.

Схема АХТ-4 с еженедельным паклитакселом до 12 циклов продемонстрировала статистически значимо лучший результат в отношении риска возникновения рецидива заболевания (ОР 0,169 (95% ДИ 0,039–0,727) что соответствует (ОР 5,9 (95% ДИ 1,4–25,6), $p=0,017$, но не в отношении риска наступления летального исхода.

Анализ частоты рецидивирования заболевания в зависимости от вида хирургического лечения

Всем пациентам после неoadъювантного этапа лечения проводилось хирургическое вмешательство. Объем хирургического вмешательства зависел от регресса опухоли по данным инструментальных исследований (УЗИ молочных желез с эластографией, маммографии, ОФЭКТ-КТ молочных желез) а также физикального исследования. Основными объемами оперативного этапа лечения были: радикальная мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов при клиническом статусе N0 или с полной аксиллярной лимфодиссекцией при статусе N+. Радикальная мастэктомия чаще всего выполнялась в группе пациентов с клинически определявшейся резидуальной опухолью после НСТ, либо при отказе пациента от органосохраняющей операции.

Органосохраняющие операции выполнялись у пациентов с клинически полным ответом после НСТ, биопсия сигнальных лимфатических узлов выполнялась также в зависимости от N-статуса. Проведение послеоперационной лучевой терапии было стандартным, по показаниям.

Ниже в таблице 20 приводятся данные о частоте рецидивирования в зависимости от типа оперативного вмешательства, частоте рецидивирования в зависимости от наличия или отсутствия резидуальной опухоли, местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в зависимости от объема операции (таблица 21).

По всей выборке, количество пациентов с рецидивом заболевания (местный и отдаленный) – 74 (21,8%), без рецидива – 265 (78,2%).

Таблица 20 – Оценка частоты рецидивирования в зависимости от объема операции

Оперативное вмешательство	N (%)		χ^2	P
	Наличие рецидива	Отсутствие рецидива		
Мастэктомия n=235 (69,3)	61 (26,0)	174 (74,0)	7,652	0,006
ОСО n=104 (30,7)	13 (12,5)	91 (87,5)		

Статистически значимые различия были обусловлены разнородностью выборки и были нивелированы после учета подтипа РМЖ и наличия резидуальной опухоли.

Таблица 21 – Оценка частоты рецидивирования в зависимости от подтипа РМЖ, наличия резидуальной опухоли и типа операции

Подтип РМЖ	Оперативное вмешательство	N (%)		χ^2	P
		Наличие рецидива	Отсутствие рецидива		
Наличие резидуальной опухоли					
Трижды негативный	Мастэктомия	18 (50,0)	18 (50,0)	0,176	0,675
	ОСО	3 (60,0)	2 (40,0)		
HER2-позитивный	Мастэктомия	7 (25,9)	20 (74,1)	0,146	0,703
	ОСО	4 (21,1)	15 (78,9)		
Люминальный В (HER2-негативный)	Мастэктомия	30 (29,1)	73 (70,9)	3,821	0,051
	ОСО	2 (9,1)	20 (90,9)		
Отсутствие резидуальной опухоли					
Трижды негативный	Мастэктомия	4 (13,8)	25 (86,2)	-	-
	ОСО	1 (3,1)	31 (69,9)		
HER2-позитивный	Мастэктомия	2 (6,7)	28 (93,3)	-	-
	ОСО	3 (11,5)	23 (88,6)		
Люминальный В (HER2-негативный)	Мастэктомия	0 (0,0)	10 (100,0)	-	-
	ОСО	0 (0,0)	0 (0,0)		

Как видно из таблицы 21, несомненно, ведущим фактором возникновения рецидива заболевания независимо от объема оперативного вмешательства являлась резидуальная опухоль по всем подтипам РМЖ. При наличии резидуальной опухоли рецидив заболевания возник у 21 из 41 пациента (51,2%) с трижды негативным РМЖ, у 11 из 46 пациентов (23,9%) с HER2-позитивным РМЖ и у 32 из 125 (25,6%) пациентов с люминальным В HER2-негативным подтипом. Таким образом, при ТНРМЖ, в случаях, когда не удастся достичь полного патоморфологического регресса опухоли и остается инвазивная карцинома в молочной железе или в регионарных лимфоузлах, прогноз заболевания особенно отягощен, и риск рецидива заболевания (локальный и дистанционный) в два раза превышает показатели и частоту рецидива у пациентов HER2-позитивной группы и люминальным В HER2-негативным (51,2% против 23,9% и 25,6% соответственно).

Детализированная информация по рецидивам и отдаленным метастазам

По всей выборке количество пациентов с местными рецидивами – 25 (7,4%), с отдаленными метастазами – 49 (14,5%), без рецидивов – 265 (78,2%). Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Оценка частоты местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в зависимости от типа операции

Оперативное вмешательство	N (%)			χ^2	P
	Наличие местного рецидива	Наличие отдаленных метастазов	Отсутствие рецидива		
Мастэктомия	21 (8,9)	40 (17,0)	174 (74,0)	7,695	0,021
ОСО	4 (3,8)	9 (8,7)	91 (87,5)		

Статистически значимые различия были обусловлены разнородностью выборки и были нивелированы после учета подтипа РМЖ и наличия резидуальной опухоли.

Таблица 23 – Оценка частоты местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в зависимости от подтипа РМЖ, наличия резидуальной опухоли и типа операции

Подтип РМЖ	Оперативное вмешательство	N (%)			χ^2	P
		Наличие местного рецидива	Наличие отдаленных метастазов	Отсутствие рецидива		
Наличие резидуальной опухоли						
Трижды негативный n=41	Мастэктомия n=36	4 (11,1)	14 (38,9)	18 (50,0)	0,376	0,829
	ОСО n=5	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)		
HER2-положительный n=46	Мастэктомия n=27	1 (3,7)	6 (22,2)	20 (74,1)	1,708	0,426
	ОСО n=19	2 (10,5)	2 (10,5)	15 (79,0)		
Люминальный В (HER2-негативный) n=125	Мастэктомия n=103	11 (10,7)	19 (18,4)	73 (70,9)	-	-
	ОСО n=22	0 (0,0)	2 (9,1)	20 (90,9)		
Отсутствие резидуальной опухоли						
Трижды негативный n=61	Мастэктомия n=29	3 (10,3)	1 (3,4)	25 (86,3)	3,504	0,173
	ОСО n=32	0 (0,0)	1 (3,1)	31 (96,9)		
HER2-положительный n=56	Мастэктомия n=30	2 (6,7)	0 (0,0)	28 (93,3)	-	-
	ОСО n=26	1 (3,8)	2 (7,7)	23 (88,5)		
Люминальный В (HER2-негативный) n=10	Мастэктомия n=10	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	-	-
	ОСО n=0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Органосохраняющие операции по всей выборке пациентов выполнялись реже в основном из-за частичного клинического регресса после НСТ или отказе пациента от сохранения ткани молочной железы. У пациентов с частичным регрессом после НСТ, ОСО выполнялись почти в 4 раза реже чем мастэктомия (46 против 166), несмотря на объем оперативного вмешательства частота рецидивов заболевания выше в группе пациентов после полного удаления ткани молочной железы. Несмотря на проводимое лекарственное противоопухолевое лечение в этой группе пациентов отмечалась явная резистентность опухоли.

У пациентов с резидуальной опухолью (Miller-Payne 1–4), подвергшихся органосохраняющему лечению (операция + лучевая терапия), рецидив заболевания возникал почти в 3 раза чаще по сравнению с 5-й степенью регресса по Miller-Payne (19,5% против 6,8%, $p=0,01$).

Факт наличия резидуальной опухоли после неoadьювантной терапии является решающим фактором риска возникновения рецидива заболевания вне зависимости от иммунофенотипа РМЖ (ОР 7,9 [95%ДИ 2,8–22,0]).

Рецидив заболевания выявлен у 64 из 212 (30,2%) пациентов с резидуальной опухолью и лишь у 7,8% пациентов с выраженным или полным патоморфологическим регрессом опухоли ($p=0,01$).

После выполнения хирургического этапа лечения пациентов с наличием резидуальной опухоли, отдаленные метастазы выявлены у 39% пациентов с трижды негативным РМЖ и в два раза реже у пациентов с HER2-позитивным (17,3%) и люминальным В HER2-негативным РМЖ (16,8%). При достижении 5-й степени регресса опухоли по Miller-Payne и категорий RCB (0–1) достоверных отличий в частоте отдаленного метастазирования между различными фенотипами РМЖ ($p>0,5$), не превышает 17% случаев, предопределяя прогноз рецидивирования заболевания вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с люминальным В (HER2-отрицательный) подтипом РМЖ резидуальная опухоль после НСТ отмечалась у 125 (92,6%) пациентов, а в группе HER2-позитивного РМЖ и ТНРМЖ – у 46 (45,1%) и у 41 (40,2%) пациента соответственно.

2. Включение в схему неоадьювантной химиотерапии ТНРМЖ карбоплатина дополнительно к антрациклинам и таксанам увеличивает вероятность достижения 5-й степени патоморфологической регрессии опухоли (по Miller-Payne) с 50% до 73%.

3. У пациентов с полным морфологическим регрессом опухоли в молочной железе после неоадьювантной терапии (5-я степень по Miller-Payne) подвергшихся органосохраняющему лечению рецидив заболевания возникал в 3 раза реже по сравнению с пациентами с резидуальной опухолью (6,8% против 19,5%, $p=0,01$).

4. Изменение фенотипа после неоадьювантного лечения шло разнонаправлено: люминальный В (HER2-) переходил в люминальный подтип А у 26 пациентов (19,3%), у 7 (5,2%) пациентов отмечался переход в трижды негативный подтип. При истинном HER2-позитивном РМЖ (ER-, HER2+) трансформация в люминальный В (ER+, HER2+) была у 2 пациентов (6,9%), в трижды негативный - у 3 (10,3%). В группе пациентов с ТНРМЖ отмечалось появление экспрессии ER у 3 пациентов (2,9%) и HER2 у 3 пациентов (2,9%).

5. У пациентов с трижды негативным РМЖ с резидуальной опухолью, использование антрациклинсодержащих схем или монотерапии капецитабином в равной степени снижало риск наступления рецидива заболевания (ОР 3,5 (95% ДИ 1,0–11,8) и ОР 3,2 (95% ДИ 1,0–9,8; $p=0,045$). Но при этом риск летального исхода в большей мере снижала терапия капецитабином (ОР 12,8, 95% ДИ 1,6–100; $p=0,015$). В группе пациентов с резидуальным ER+/HER2- РМЖ получивших адьювантную химиотерапию таксанами (еженедельный паклитаксел x12), продемонстрировано статистически значимое снижение риска рецидива заболевания (ОР 5,9, 95% ДИ 1,4–25,6; $p=0,017$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ТНРМЖ (ER-, PR-, HER2-) не достигших полный патоморфологический регресс опухоли после неоадьювантной химиотерапии, включавшей

антрациклины, таксаны, карбоплатин, целесообразно назначение альтернативной химиотерапии препаратом капецитабин до 6 курсов.

2. Пациентам с люминальным В HER2-негативным фенотипом РМЖ с резидуальной опухолью до проведения эндокринотерапии рекомендуется назначение адъювантной химиотерапии препаратами, не применявшимися на неоадъювантном этапе.

3. При планировании и проведении адъювантной терапии следует учитывать возможность трансформации иммунофенотипа РМЖ после НСТ, в связи с чем необходимо проведение иммуногистохимического исследования резидуальной опухоли.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Можно считать доказанным, что при достижении с помощью неоадъювантной терапии полного патоморфологического регресса (ответа) опухоли прогноз заболевания на порядок лучше и выше, чем при выявлении резидуальной опухоли и резидуальных метастазов в лимфатических узлах. До 2017–2018 гг. постнеоадъювантная терапия “резидуального заболевания” вообще не рассматривалась ни в международных (ESMO, ASCO), ни в Российских рекомендациях. Считалось, что, если системная терапия показана, она полностью должна быть выполнена до хирургического вмешательства. Только при ER+/HER2- опухолях безотносительно достижения или недостижения pCR, в постнеоадъювантном периоде рекомендовалось продолжение адъювантной эндокринотерапии в течение 5 лет.

В 2019 г. в рекомендациях ESMO, ASCO и St.Gallen, были представлены обоснования постнеоадъювантной терапии ТНPMЖ-капецитабин и HER2+ - TDM-1 (трастузумаб-эмантанзин). Такая терапия заметно улучшила 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость, но не избавила полностью от риска отдаленного метастазирования. Прогресс в дальнейшем улучшении отдаленных результатов ER+/HER2- опухолей следует связать с преодолением приобретенной резистентности к эндокринотерапии. Представляется целесообразным применение ингибиторов, циклин-зависимых киназ [CDK4/6] таких как палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, ингибитор m-TOR -эверолимус.

У пациентов с наиболее агрессивными опухолями такими как ТНPMЖ, следующим шагом должны быть иммунологические подходы (степень инфильтрации опухоли лимфоцитами TILs, чекпойнт PD-1, лиганда к нему PD-L1, FOXP3) и продолжение клинических испытаний чекпойнт-ингибиторов (атезолизумаб, пемролизумаб). Иммунологические подходы, их прогностическое значение и проведение иммунотерапии как дополнения к таргетной терапии должны рассматриваться и при HER2-позитивном РМЖ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лечение резидуального рака молочной железы/ Ерещенко С.С., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Смирнова В.О., Жильцова Е.К.// Фарматека. 2020;27(7): С.51-57.
2. Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы/ Семиглазов В.Ф., Джелялова М.А., Ерещенко С.С.//Медицинский совет. 2020; №9: С.232-241.
3. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неоадьювантной системной терапии/Башлык В.О., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю., Чирский В.С., Комяхов А.В., Криворотько П.В., Клименко В.В., Хаджиматова Ш.М., Целуйко А.И., Ерещенко С.С.//Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(1): С.12-19.
4. Effectivness of breast-conserving treatment for minimal residual tumors after neoadjuvant breast cancer therapy/ Pesotsky R., Semiglazov V.F., Ereschenko S., A. Bessonov A., Emelyanov A.//17th St. Gallen International Breast Cancer Conference / The Breast 56S1 (2021) S17–S90.
5. Clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients with triple negative breast cancer (TNBC)/Krivorotko P., Zhiltsova E., Gigolaeva L., Emelyanov A., Pesotskiy R., Yerechshenko S. //Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, e12616-e12616.
6. Лечение резидуального рака молочной железы/ Ерещенко С.С., Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Комяхов А.В. // Тезисы. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021», С.303
7. Резидуальный рак молочной железы/ Ерещенко С.С., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Иванова О.А., Табагуа Т.Т., Губайдуллина М.А.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 7 – С.194-198.
8. Neoadjuvant eribulin plus carboplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in patients with triple-negative breast cancer (TNBC)/ L. Gigolaeva, P. Krivorotko, S. Khadzhimatova, E. Zhiltsova, S. Yerechshenko// Annals of Oncology, vol.29,2018, 280P.