

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

На правах рукописи

Ерещенко Сергей Сергеевич

АДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОГО РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Дашян Гарик Альбертович

Санкт-Петербург

2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы	8
Задачи исследования.....	9
Научная новизна.....	10
Теоретическая и практическая значимость работы.....	10
Методология и методы исследования.....	11
Реализация работы	11
Положения, выносимые на защиту	11
Степень достоверности и апробация результатов	12
Внедрение результатов исследования.....	12
Личное участие автора в получении результатов.....	13
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	13
Структура и объём диссертации	14
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиология рака молочной железы.....	15
1.2 Неоадьювантное лечение и резидуальный рак молочной железы	17
1.3 Пост-неоадьювантная стратегия	18
1.4 Иммунотерапия РМЖ.....	22
1.5 Пост-неоадьювантная терапия согласно подтипу РМЖ и актуальные клинические исследования.....	22
1.5.1 Исследования пост-неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ....	24
1.5.2 Исследования пост-неоадьювантной терапии гормон-рецептор-позитивного РМЖ.....	26
1.6 Перспективы	27
1.6.1 Потенциальные биомаркеры при резидуальном заболевании	27
1.6.2 Лимфоваскулярная инвазия	29
1.7 Оценка клинико-патоморфологических характеристик резидуального заболевания.....	30
1.8 Заключение	30

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Оценка клинического эффекта после неoadьювантной системной терапии	40
2.3 Патоморфологическая классификация	40
2.4 Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1 Общая характеристика изучаемой выборки пациентов	47
3.2 Оценка связи между наличием/отсутствием резидуальной опухоли (недостижение pCR) с исходными характеристиками опухоли и видом неoadьювантной системной терапии	50
3.3 Оценка эффективности неoadьювантной системной терапии	56
3.3.1 Смена ИГХ подтипа (фенотипа) РМЖ после проведенной НСТ	60
3.4 Анализ безрецидивной и общей выживаемости	62
3.4.1 Базисный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адьювантного лечения.....	62
3.5 Многомерный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адьювантного лечения	73
3.6 Анализ частоты рецидивирования заболевания в зависимости от вида хирургического лечения	80
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ ...	86
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

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. В 2019 году в Российской Федерации зарегистрировано 73918 новых случаев РМЖ, средний возраст равнялся 61,6 лет. Грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 93,98, из них I стадию заболевания имели 26,5%, II стадию – 44,7%, III стадию – 20,6%, IV стадию – 7,8% пациентов. Радикальному лечению подлежали 44533 пациента (63,3%) от впервые выявленных. Грубый показатель смертности составил 27,61 на 100 тыс. населения, при этом средний возраст наступления летального исхода – 66,5 лет. Комплексному или комбинированному методу лечения подлежали 65,5% пациентов. Среди пациентов, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес также составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,6%). Новообразования молочной железы в стадии *in situ* диагностированы в 1187 случаев (1,7%). Недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций, в число которых входит РМЖ. В поздних стадиях (III–IV) 28,4% – молочная железа [6].

Резидуальный рак молочной железы – это определение, которое используется для остаточных опухолевых клеток в ткани молочной железы или регионарных лим-

фатических 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. С помощью современных схем лечения частота полных патоморфологических регрессов (pCR) у данной категории больных достигается у 40–60% [113]. 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) [27, 119].

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 [8]. 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 [37]. 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 [18]. Адьювантная химиотерапия существенно снижает риск

рецидива и смертность у пациентов с операбельным РМЖ, особенно при последовательном использовании антрациклин-таксан содержащих режимов [7, 101].

Существует два главных патоморфологических измерения резидуального заболевания в резецированном патоморфологическом препарате: yp-stage (American Joint Comission on Cancer Stage) и «ложе остаточной опухоли (масса)» (residual cancer burden- [RCB]). Метод RCB использует принципы «патоморфологических образцов-шаблонов» (pathologic sampling) и сообщений (отчетов), что также необходимо для точного определения наличия опухоли и yp-стадии любого резидуального заболевания после неoadьювантного лечения [19, 91, 107, 108]. Следовательно, эта методика обеспечивает стандартизированную операционную процедуру для проспективной оценки постнеoadьювантных морфологических препаратов, требующая для исследования только стандартные морфологические препараты, и минимальное время без дополнительных расходов. Шкала индекса RCB определяется (устанавливается) из наиболее крупных зон и клеточности остаточной инвазивной первичной опухоли и числа метастатических лимфоузлов и размера наибольшего метастаза. Полный патоморфологический регресс (ответ) – pCR (стадия – ypT0/is, ypN0) эквивалентен RCB=0; а «минимальный» RCB класс квалифицируется как (RCB-I), «умеренный» (средний) (RCB-II), экстенсивный (обширный) (RCB-III) на основании predetermined «разделительных срезов» (cut points) 1.36 и 3.28 шкал индекса RCB [107].

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.

Ответ опухоли на неoadьювантную химиотерапию сам по себе является сильным фактором прогноза. Степень выраженности морфологического эффекта от лекарственной терапии также является очень сильным фактором прогноза. У пациентов с диагнозом РМЖ с полным патоморфологическим ответом (pCR) в молочной железе

и в лимфатических узлах пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 87% – значительно больше, чем у больных с отсутствием pCR (58%; $P < 0,01$) [62].

На уровне пациента достижение полного морфологического ответа (pCR) ассоциируется с превосходной выживаемостью. Однако, в рамках научного исследования достижение pCR может не ассоциироваться с улучшением показателей выживаемости [89]. Исходный прогноз вносит основной вклад в выживаемость, и пациенты, как достигшие, так и не достигшие полный регресс (pCR), могут быть излечены одним хирургическим вмешательством, и этот исход не улучшается еще какими-то другими методами лечения. Эффективная адъювантная терапия может улучшить выживаемость в «резидуальной» (нет pCR) группе. Поэтому нивелирует отличие выживаемости между группами. Например, адъювантная эндокринотерапия при ER+ опухолях. Достижение pCR может просто идентифицировать пациентов, которые могут достичь того же при проведении стандартной терапии (т. е. высокий показатель pCR в экспериментальной группе просто отражает, что мы точно идентифицируем больше пациентов, некоторые выживают и после стандартной терапии, не достигая pCR). Чувствительность к лечению первичной опухоли и микрометастазов может отличаться (т. е. микрометастазы более резистентны к терапии, pCR первичной опухоли не отражает pCR в микрометастазах). В самом деле известно, что у части пациентов с pCR развиваются отдаленные метастазы [92].

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды негативным раком (ТНРМЖ) на фоне неoadъювантного лечения выше по сравнению с другими биологическими подтипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом хуже. Но у пациентов с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» схожие, тогда как выживаемость у пациентов с трижды негативным подтипом с резидуальной опухолью на фоне неoadъювантного лечения остаётся относительно низкой. Подобное явление при трижды негативном подтипе можно объяснить сохранением резистентности остаточных клеток опухоли к химиотерапии в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной терапии. На фоне неoadъювантного лечения

число полных патоморфологических регрессов положительно коррелирует с показателем общей выживаемости и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии [86].

Степень разработанности темы

Вопрос системного лечения резидуального РМЖ после неoadъювантной 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 адъювантная эндокринотерапия до 5 лет, а при HER2-позитивном РМЖ, пациенты получали таргетную терапию трастузумабом до одного года, кроме назначения адъювантной 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 неoadъювантной системной терапии указывает на наличие частичной резистентности к терапии в опухоли [119].

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 [17, 116].

Результаты крупного международного метаанализа CTNeoBC, основанного на данных неoadъювантной 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 [27].

В 2017 году Masuda N и соавт. в New England Journal of Medicine опубликовали результаты многоцентрового, проспективного японско-южнокорейского исследования CREATE-X. Masuda N и соавт. рандомизировали 910 пациентов с HER2-отрицательным резидуальным инвазивным раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии (содержащей антрациклины, таксаны или их комбинацию) на получение стандартного адъювантного 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 адъювантной 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 сохранялся резидуальная инвазивная опухоль [73].

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

Постнеoadъювантная 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной системной терапии (НСТ).
3. Уточнить безопасность и эффективность органосохраняющего лечения пациентов, достигших полного или частичного 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 адъювантной терапии при различных иммунофенотипах РМЖ.

Научная новизна

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

Исследована частота трансформации иммунофенотипа в другой фенотип в результате проведенной неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 (адъювантного) лечения.

Изучение отдаленных результатов у пациентов, начавших лечение с неoadъювантной (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 неoadъювантного и адъювантного 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» МЗ РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие резидуальной опухоли четко ассоциировано с повышением риска местного и отдаленного прогрессирования.

2. Включение в схемы неoadъювантной 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 неoadъювантной химиотерапии.

4. При резидуальных карциномах ТНРМЖ добавление капецитабина в постнеoadъювантном 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» МЗ РФ. 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака молочной железы

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) превзошел рак легких как ведущую причину глобальной заболеваемости раком в 2020 году. По оценкам Международного агентства по изучению рака было зарегистрировано 2,3 миллиона новых случаев, что составляет 11,7% всех случаев рака. РМЖ занимает пятое место в структуре смертности от онкологических заболеваний, в 2020 году было зарегистрировано 685 000 тыс. случаев. Среди женщин на РМЖ приходится 1 из 4 случаев заболеваемости и 1 из 6 случаев смерти от злокачественных новообразований, занимая первое место в структуре заболеваемости в подавляющем большинстве стран (159 из 185 стран) и по смертности в 110 странах. Исключения составляют, в первую очередь смертельные случаи от рака легких в Австралии/Новой Зеландии, Северной Европе, Северной Америке и Китае (часть Восточной Азии) и рак шейки матки во многих странах Африки к югу от Сахары [21].

Показатели заболеваемости на 88% выше в странах с рыночной экономикой, чем в странах с переходной экономикой (55,9 и 29,7 на 100 000, соответственно), с самыми высокими показателями заболеваемости (> 80 на 100 000) в Австралии / Новой Зеландии, Западной Европе (Бельгия имеет самую высокую заболеваемость в мире), Северная Америка и Северная Европа, а самые низкие показатели (<40 на 100 000) - в Центральной Америке, Восточной и Центральной Африке и Южной Центральной Азии (рис. 1). Однако у женщин, живущих в странах с переходной экономикой, уровень смертности на 17% выше, чем среди женщин в странах с развитой рыночной экономикой (15,0 и 12,8 на 100 000, соответственно) из-за высокого уровня смертности, причем самый высокий уровень смертности обнаружен в Меланезии, Западной Африке, Микронезии / Полинезии и Карибский бассейн (на Барбадосе самый высокий уровень смертности в мире) (рисунок 1).

Уровень заболеваемости РМЖ заметно быстро растет в странах с переходной экономикой в Южной Америке, Африке и Азии, но также и в азиатских странах с

высоким уровнем доходов как Япония и Южная Корея, где показатели заболеваемости традиционно являлись низкими. Резкие изменения в образе жизни, социокультурной и производственной среде, вызванные растущей экономикой и увеличением доли работающих женщин, повлияли на распространенность факторов риска развития РМЖ - отсрочка деторождения и рождение меньшего количества детей, чем раньше, повышение индекса массы тела и отсутствие физической активности- привели к тем же основным факторам риска что и в западных странах и сокращению международного разрыва в заболеваемости РМЖ [21].

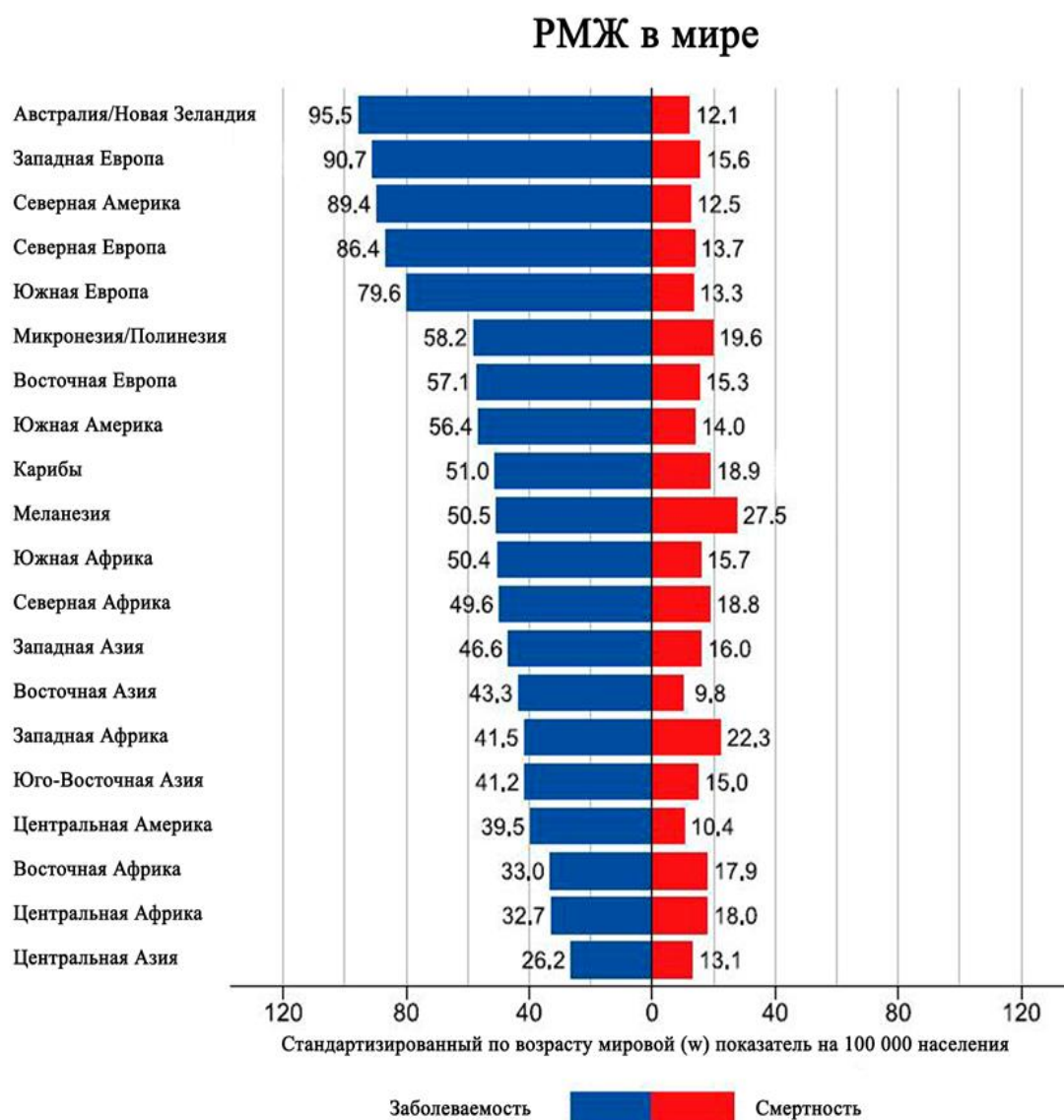


Рисунок 1 – Заболеваемость и смертность РМЖ в различных странах (на 100 тысяч женщин) по данным GLOBOCAN 2020

1.2 Неoadьювантное лечение и резидуальный рак молочной железы

У пациентов с местно-распространенными стадиями рака молочной железы (РМЖ), встречающихся у 20–25% пациентов, лечение начинается с первичной (неоадьювантной) терапии уже в течение нескольких десятилетий. В последние годы неоадьювантное лечение все чаще используется и при операбельных опухолях с целью увеличения возможностей выполнения органосохраняющих операций, а также для ускоренной оценки эффективности новых видов терапии [7].

У 40–60% пациентов с полным клиническим ответом на системную терапию при микроскопическом исследовании гистологических препаратов выявляется резидуальная инвазивная опухоль. С другой стороны, приблизительно у 20% пациентов с частичным клиническим ответом при микроскопическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pCR). В рекомендациях по использованию критерия pCR для утверждения новых лекарственных препаратов и схем FDA (США) определяют pCR как $ypT0/is\ ypN0$, что основывается на данных мета-анализа 12000 пациентов [27], в котором обнаружено отсутствие различий в показателях выживаемости между группами $ypTis\ ypT0$. Полный патоморфологический ответ (pCR) считается многими, но не всеми, «суррогатным» маркером улучшения показателей выживаемости леченых пациентов [9].

Пациенты с резидуальной (остаточной) опухолью после неоадьювантной химиотерапии подвержены большему риску рецидива заболевания в сравнении с теми, кто достиг полного патоморфологического регресса опухоли (pCR). До 2017 г. практически отсутствовали данные об эффективности дополнительной системной терапии помимо «стандартного» лечения, которая бы снижала риск рецидива у пациентов с остаточной (резидуальной) опухолью. Даже у экспертов St.Gallen 2017 и ESMO 2017,2018 не было единого согласия относительно того, следует ли рутинно назначать адьювантную терапию всем пациентам с резидуальным заболеванием [25, 28].

Обычно под термином постнеоадьювантное лечение понимается терапия резидуального заболевания (остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или в удаленных регионарных лимфатических узлах). На самом деле постнеоадьювантное

лечение может предприниматься также у пациентов, достигших благодаря предоперационной терапии патоморфологического полного регресса. Оно рекомендуется всем пациентам с люминальными опухолями в виде многолетней эндокринотерапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы с супрессией овариальной функции агонистами ЛГ-рилизинг гормона (LHRH) в пременопаузе), у пациентов с HER2-позитивным/ ER-негативным РМЖ, достигшим pCR после неоадьювантной химиотерапии (таксаны, карбоплатин) в комбинации с таргетной терапией (трастузумаб +/- пертузумаб), рекомендуется продолжение в адьюванте таргетной терапии до одного года [100]. Назначение постнеоадьювантной терапии у пациентов с трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ), достигших pCR после неоадьювантной терапии (антрациклины +/- таксаны +/- карбоплатин), особенно у пациентов с мутацией BRCA1/2 и использование PARP терапии (олапариб, остается предметом рандомизированных клинических испытаний) [66, 77, 95].

Роль дополнительной системной терапии в качестве постнеоадьювантного лечения в настоящее время изучается у пациентов с различными подтипами (фенотипами) РМЖ, и особенно, при самых агрессивных фенотипах: трижды негативном и HER2-позитивном РМЖ [35, 115].

1.3 Пост-неоадьювантная стратегия

У большинства пациентов, которые получают НСТ, резидуальное заболевание обнаруживается в операционном материале [74, 119]. Учитывая важное прогностическое значение достижения pCR, ориентируясь на пациентов с субоптимальным ответом на терапию, пост-неоадьювантный режим представляет собой лучший сценарий отбора популяции с высоким риском рецидива. Несколько исследований, оценивающих различные пост-неоадьювантные режимы лечения, такие как дополнительная химиотерапия различными препаратами, бисфосфонатами и ингибиторами поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARPis), не смогли продемонстрировать значительное преимущество (таблица 1).

Первые убедительные данные, касающиеся пост-неоадьювантной терапии, получены из исследования фазы III CREATE-X. Всего 910 пациентов с HER2-негативным РМЖ с остаточным инвазивным заболеванием после НСТ были рандомизированы для получения капецитабина (1250 мг/м² дважды в день, с 1 по 14 день, каждые 3 недели на 6–8 циклов) плюс стандартная терапия (эндокринотерапия для гормон-рецептор-позитивных пациентов и лучевая терапия по усмотрению врача) против стандартной терапии. Первоначально 159 пациентов получили шесть циклов капецитабина, но после промежуточного анализа безопасности, лечение капецитабином было продлено до восьми циклов. Эндокринотерапию было возможно проводить одновременно с капецитабином, а лучевую терапию назначали либо до, либо после капецитабина. В этом исследовании наблюдалось значительное улучшение 5-летней ВБПЗ с 67,6% до 74,1% в пользу капецитабина (ОР 0,70; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,53–0,92, $p = 0,01$). Вторичная конечная точка ОВ также значительно улучшилась: 5-летняя ОВ составила 83,6% в контрольной группе против 89,2% в экспериментальной группе (ОР 0,59; 95% ДИ 0,39–0,90, $p = 0,01$) [73].

Анализ подгрупп показал более выраженную пользу у пациентов с ТНРМЖ с точки зрения ВБПЗ (56,1% в контрольной группе против 69,8% в группе капецитабина; ОР 0,58; 95% ДИ 0,39–0,87) и ОВ (70,3% в контрольной группе, по сравнению с 78,8% в группе капецитабина; ОР 0,52; 95% ДИ 0,30–0,90). В подгруппе рецептор-гормон-позитивного рака преимущество не достигло статистической значимости: ВБПЗ составила 73,4% в контрольной группе против 76,4% в группе капецитабина (ОР 0,81; 95% ДИ 0,55–1,17) и ОВ 90,0% против 93,4% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,38–1,40). Как и ожидалось, наиболее частые побочные явления 3–4 степени в группе капецитабина включали ладонно-подошвенный синдром (11,1%) и гематологическую токсичность (8,6%). Завершение лечения с уменьшением дозы было целесообразным у 23,9% пациентов, которым назначили шесть циклов, и у 36,7% пациентов, которым назначили восемь циклов; лечение было прервано из-за токсичности у 18,2% пациентов, которым назначили шесть циклов, и у 25,4% пациентов, которым назначили восемь циклов. Случаев смерти, связанных с лечением, зарегистрировано не было [73].

Результаты исследования CREATE-X демонстрируют клинически значимое улучшение выживаемости, полученные в результате постнеoadьювантной терапии капецитабином, который относительно хорошо переносился. Большинство пациентов смогли завершить пост-неoadьювантную терапию, хотя снижение дозы было частым. Интересно, что польза была более выраженной в подгруппе ТНРМЖ, где популяция характеризовалась повышенным риском рецидивов, и существует острая необходимость в новых стратегиях лечения. Поскольку pCR является устойчивым прогностическим фактором и связан с улучшением результатов, отбирая лиц с остаточной болезнью, исследование CREATE-X предложило дополнительную терапию для тех пациентов, которые действительно нуждались в этом, исключая тех, кто не получил бы пользы от этой стратегии [27, 123].

Примечательно, что добавление фторпиримидинов к неoadьювантной/адьювантной терапии изучали в нескольких исследованиях в III фазе, и большинство из них показали отрицательные результаты. Natori и соавт. провели мета-анализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих роль капецитабина в неoadьювантном и адьювантном режиме, в том числе восемь исследований с участием 9302 пациентов. Добавление капецитабина к режиму химиотерапии не влияло на ВБПЗ (ОР 0,99; $p = 0,93$) и ОВ (ОР 0,90; $p = 0,36$). Анализ подгруппы показал, что добавление капецитабина к стандартной химиотерапии значительно ассоциировалось с улучшением ВБПЗ у пациентов с ТНРМЖ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,90, $p = 0,02$). Еще один метаанализ Zhang и соавт., включая семь исследований и 9097 пациентов, также оценивал добавление капецитабина к режимам неoadьювантной и адьювантной химиотерапии: добавление капецитабина не оказывало влияния на ВБПЗ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,85–1,02, $p = 0,12$), отмечалось значительное улучшение ОВ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96, $p = 0,008$). Интересно, что в обоих мета-анализах польза капецитабина была ограничена группой ТНРМЖ, что соответствует наиболее выраженной пользе, наблюдаемой в этой подгруппе в исследовании CREATE-X [73, 82, 124].

Таблица 1 – Клинические исследования, в которых оценивали пост-неоадьювантные стратегии

Автор	Год	Число пациентов	Популяция	Терапия	Результаты
Thomas и соавт. Рандомизированное Фаза II [111]	2004	193	T ≥ 3 или N ≥ 1, все подтипы РМЖ	VACР x3 ↓ Операция Остаточная опухоль менее 1 см ³ : VACР x5 Остаточная опухоль более 1 см ³ : А. vacp x5 В. VbMF x5	5-летняя БРВ VACР 39% <i>против</i> VbMF 49% (p = 0,16) 5-летняя ОВ VACР 47% <i>против</i> VbMF 65% (p = 0,20)
Gonzalez-Angulo и соавт. Рандомизированное Фаза II [50]	2015	43	HER2-негативный РМЖ с резидуаль- ным РМЖ после НСТ	Иксабепилон х6 Наблюдение	3-летняя БРВ Иксабепилон 82% <i>против</i> наблюдения 94% (p = 0,35) Исследование прервано из-за токсичности
Miller и соавт. BRE09-146 Рандо- мизированное Фаза II [77,78]	2015 (резюме)	128	Пациенты с мута- цией BRCA или ТНРМЖ с T > 2 см или N ≥ 1 с резидуальным РМЖ после НСТ	Цисплатин х4 Цисплатин х4 плюс Рукапариб в течение 36 недель	2-летняя ВБПЗ Цисплатин 58,3% <i>против</i> Цисплатин + Рукапариб 63,1% (p = 0,43)
von Minckwitz и соавт. Исследование NaTaN Фаза III [117]	2016	693	Все подтипы РМЖ, резидуаль- ный РМЖ после НСТ	Золендронат в течение 5 лет Наблюдение	5-летняя ВБПЗ Золендронат 76,1% <i>про- тив</i> наблюдения 75,1% (p = 0,78)
Masuda и соавт. Фаза III [73]	2017	910	HER2-негативный РМЖ с резидуаль- ной опухолью по- сле НСТ	Капецитабин х6 или х8 + стандартная те- рапия Стандартная терапия (эндокринная тера- пия и лучевая тера- пия)	5-летняя ВБПЗ Капецитабин 74,1% <i>про- тив</i> контроля 67,6% (p = 0,01) 5-летняя ОВ Капецитабин 89,2% <i>про- тив</i> контроля 83,6% (p = 0,01)
von Minckwitz и соавт. KATHER- INE Фаза III [115]	2018	1486	HER2- позитивный РМЖ с остаточной бо- лезнью после НАТ	TDM1 х14 Трастузумаб х14	3-летняя ВБПЗ TDM1 12,2% <i>против</i> тра- стузумаба 22,2% (p < 0,001)

Различные концепции лечения могут объяснить получение разных результатов: в то время как в исследованиях неоадьювантной и адьювантной терапии капецитабин назначали всем пациентам в сочетании с режимом химиотерапии, а в CREATE-X препарат применяли исключительно в пост-неоадьювантном режиме пациентам с рези-

дуальным заболеванием. Также следует отметить, что CREATE-X включало исключительно японских и корейских пациентов. У азиатских пациентов метаболизм фторпиримидинов более эффективен, чем у западных пациентов, и более высокие дозы капецитабина лучше переносятся этой популяцией [26, 84]. В европейских и североамериканских учреждениях стандартная доза капецитабина составляет 1000 мг/м² дважды в день в с 1 по 14 день, 1 раз в 21 день, в отличие от 1250 мг/м², используемых в исследовании CREATE-X [125]. Эти аргументы вызывают вопросы относительно воспроизводимости результатов, полученных для капецитабина у азиатских пациентов, так как они могут отличаться у западных пациентов.

1.4 Иммуноterapia РМЖ

Химиотерапия модулирует опухолевую микросреду путем изменения состава стромальных иммунных клеток. Уменьшение числа регулирующих Т клеток и увеличение числа цитотоксических Т клеток в тканях и образцах крови наблюдалось после НСТ, предполагая иммуномодулирующий эффект этой терапии [14, 87, 96]. Снижая популяцию регулирующих Т клеток и увеличивая количество активированных цитотоксических лимфоцитов, НСТ способствует иммунной активации опухолевой микросреды, которая может способствовать эффективности химиотерапии. Наблюдения повышенной концентрации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) при остаточной болезни после НСТ, ассоциирующиеся с улучшением прогноза, подтверждают эту гипотезу [14, 72, 87].

1.5 Пост-неoadьювантная терапия согласно подтипу РМЖ и актуальные клинические исследования

Результаты CREATE-X выявили интересные аспекты роли пост-неoadьювантной терапии РМЖ. За последние годы появились новые эффективные или перспективные препараты для лечения РМЖ, включая ингибиторы циклин-зависимых киназ (ИЦЗК), новые модуляторы эстрогеновых рецепторов, иммуноterapia, PARPi и ан-

тагонисты андрогеновых рецепторов [40, 48, 49, 55, 81, 112]. Некоторые из этих стратегий изучаются в пост-неоадьювантном режиме или в исследованиях комбинаций адьювантной/пост-неоадьювантной терапии (таблица 2 и рисунок 2).

Таблица 2 – Продолжающиеся клинические исследования стратегий пост-неоадьювантной терапии

Исследование	Популяция	Обоснование	Дизайн	Терапия
1	2	3	4	5
ТН РМЖ				
ECOG-ACRIN NCT02445391 [13]	ТНРМЖ с инвазивной резидуальной опухолью после НСТ	Дополнительная химиотерапия	Фаза III	Группа А: цисплатин или карбоплатин Группа В: капецитабин
NCT02530489 [15]	ТНРМЖ с инвазивной резидуальной опухолью после НСТ с антрациклинами	Иммунотерапия анти-PDL1	Фаза III	Еженедельный наб-паклитаксел на 12 недель плюс атезолизумаб (1200 мг каждые 3 недели на 12 недель) ↓ Операция ↓ Атезолизумаб на четыре
NCT02954874 [16]	ТНРМЖ с резидуальной опухолью после НСТ	Иммунотерапия анти-PDL1	Фаза III	Группа А: пембролизумаб на 12 месяцев Группа В: плацебо
NCT02926196 [17]	ТНРМЖ с резидуальной опухолью после НСТ	Иммунотерапия анти-PDL1	Фаза III	Группа А: авелумаб на 12 месяцев Группа В: плацебо
HER2-негативный РМЖ				
OLYMPIA NCT02032823 [20]	HER2-негативный РМЖ с мутацией	PARPi	Фаза III	Группа А: олапариб на 12 месяцев Группа В: плацебо
HER2-позитивный РМЖ				
KATHERINE NCT01772472 [24]	HER2-позитивный РМЖ без достижения pCR после	TDM1	Фаза III	Группа А: TDM1 на 14 циклов Группа В: трастузумаб на 14 циклов
NCT02297698 [29]	HER2-позитивный РМЖ без достижения pCR после	Вакцина в комбинации с адьювантной иммунотерапией	Фаза II	Нелипепимут-S/ГМ-КСФ в течение 2 лет
NCT03384914 [30]	HER2-позитивный РМЖ без достижения pCR после	Сравнение 2 вакцин (WOKVAC и DC1)	Рандомизированное Фаза II	Группа А: WOKVAC на 1 год Группа В: DC1 на 1 год

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Гормон-рецептор-позитивный РМЖ				
PENELOPE-B NCT01864746 [36]	Гормон-рецептор-позитивный, HER2-негативный РМЖ с резидуальной опухолью	Комбинация ИЦЗК и эндокринотерапии	Фаза III	Стандартная эндокринотерапия и рандомизация в Группе А: палбоциклиб Группа В: плацебо

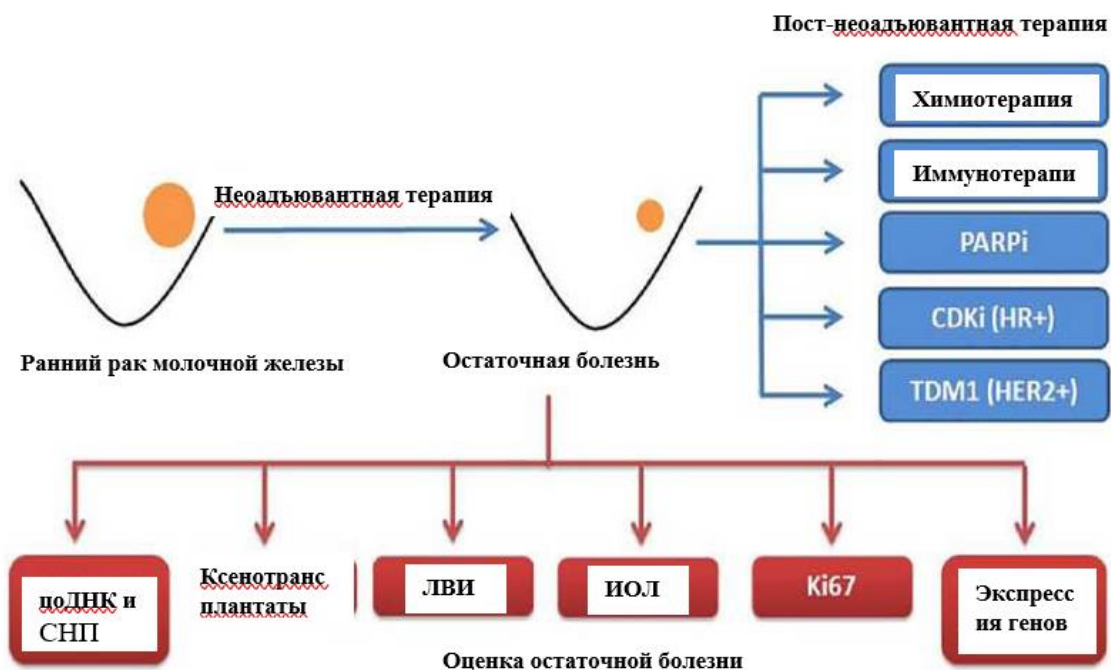


Рисунок 2 – Потенциальные стратегии лечения резидуального заболевания после неоадьювантной терапии. цоДНК (циркулирующая опухолевая ДНК); HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа), HR+ (гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы), ЛВИ (лимфоваскулярная инвазия), СНП (секвенирование нового поколения) PARPi (ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), TDM1 (трастузумаб-эмтанзин).

1.5.1 Исследования пост-неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ

Ожидается, что до 66% пациентов с амплификацией/гиперэкспрессией HER2, получавших неоадьювантную химиотерапию плюс двойную блокаду HER2 (пертузумаб и трастузумаб), достигнут pCR [47, 97]. Текущие рекомендации включают продолжение анти-HER2 терапии после операции для всех пациентов до завершения 1 года лечения. Тем не менее, польза этой консолидированной стратегии неясна для

пациентов с резидуальным заболеванием, а также неизвестно, нуждаются ли пациенты, которые достигают pCR на НСТ, в дополнительной блокаде HER2 после операции [32, 41].

Исследование ExteNET оценивало расширенную адъювантную терапию ингибитором пан-HER нератинибом у 2840 пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ, которые были рандомизированы для получения нератиниба в течение 1 года, по сравнению с плацебо после завершения адъювантной или неoadъювантной химиотерапии и трастузумаба в течение 1 года. Пациенты в группе нератиниба показали лучшую частоту 5-летней ВВПЗ по сравнению с плацебо (90,2% против 87,7%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,92, $p = 0,008$). Наиболее частыми побочными реакциями 3 степени или выше в группе нератиниба были диарея (41%), рвота (3%) и тошнота (2%). Среди пациентов, включенных в исследование, 26% получали НСТ с химиотерапией и трастузумабом, и некоторые из этих пациентов, вероятно, не достигли pCR, что означает, что пациенты с резидуальным заболеванием были включены в исследование ExteNET [46, 60]. Однако нератиниб применяли после 1 года лечения трастузумабом, а не в качестве пост-неoadъювантной терапии после операции. Следовательно, нератиниб является вариантом расширенной адъювантной терапии у пациентов с HER2-позитивным раком, но с учетом отсутствия долгосрочных данных по ОВ, скромной пользы и высокого уровня желудочно-кишечной токсичности, которая наблюдалась в исследовании ExteNET, нератиниб следует рассматривать у пациентов с высоким риском, особенно с гормон-рецептор-позитивным заболеванием, и оценивать индивидуально, учитывая ожидаемую пользу и риск токсичности [31, 71].

Трастузумаб-эмтанзин (Т-DM1), конъюгат препарат-антитело, образованный моноклональным антителом против HER2, в сочетании с антимикротубулиновым химиотерапевтическим средством DM1, продемонстрировал активность у пациентов с метастатическим и ранним РМЖ [34, 54]. С целью оценки активности Т-DM1 в пост-неoadъювантном режиме, в III фазе исследования KATHERINE рандомизировано 1486 пациентов с HER2-позитивным РМЖ и резидуальным заболеванием после НСТ

для получения 14 циклов T-DM1 или продолжения 14 циклов трастузумаба. Промежуточный анализ с медианой периода наблюдения 41,4 месяца показал частоту 3-годовой ВБПЗ при инвазивном заболевании в 88,3% при T-DM1 против 77% в группе трастузумаба (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64, $p < 0,001$). Частота отдаленных рецидивов составила 10,5% при T-DM1 против 15,9% для трастузумаба, и во всех подгруппах отмечалась польза от T-DM1 [88]. Около 18% пациентов, включенных в исследование, получили НСТ с трастузумабом и пертузумабом, современный стандарт терапии для большинства пациентов с HER2-позитивным раком [115]. Учитывая впечатляющие результаты, наблюдаемые в исследовании KATHERINE, пост-неoadьювантный режим T-DM1 представляет новый стандарт лечения пациентов с HER2-позитивным РМЖ при наличии резидуального заболевания после НСТ [42,43].

1.5.2 Исследования пост-неoadьювантной терапии гормон-рецептор-позитивного РМЖ

Показатели pCR для гормон-рецептор-позитивного РМЖ после НСТ составляют около 10%, намного ниже, чем показатели для подтипов HER2-позитивного и ТНРМЖ, поэтому необходимы новые стратегии для улучшения показателей pCR в этой подгруппе, даже если адьювантная эндокринная терапия значительно влияет на отдаленные результаты у этих пациентов [45, 51]. Циклин-зависимые киназы (ЦЗК) включают серин-треонин киназы, которые регулируют переход клеточного цикла от G1 в S-фазу во время митоза [63, 69]. Возможны аномальное повышение или дисрегуляция активности ЦЗК при РМЖ, что приводит к постоянным стимулам пролиферации и выживания клеток, что является известным механизмом резистентности к эндокринотерапии [58, 64]. Ингибиторы ЦЗК (ИЦЗК) направлены на ЦЗК и блокируют их деятельность, тем самым восстанавливая регуляцию клеточного цикла [39, 64]. В исследованиях среди пациентов с гормон-рецептор-позитивным метастатическим РМЖ, комбинация ИЦЗК с эндокринотерапией первой или второй линии приводила к значительному улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания и частоты ответа [40, 48, 56, 104, 105]. Роль ИЦЗК в пост-неoadьювантном режиме изуча-

ется в III фазе исследования PENELOPЕ-B. Пациенты с гормон-рецептор-позитивным, HER2-негативным раком, которые не достигали pCR после НСТ с таксаном, получают стандартную эндокринотерапию и рандомизируются 1:1 в группы палбоциклиба (125 мг один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом в 28-дневных циклах), или 13 циклов, или плацебо [52, 75].

Как описано ранее, исследование OLYMPIA включает пациентов с РМЖ с зародышевыми мутациями в гене BRCA, для адъювантной терапии олапарибом или плацебо в течение 1 года. Это исследование позволяет включить пациентов с высоким риском с гормон-рецептор-позитивным раком (≥ 4 пораженных лимфоузлов в операционном материале или резидуальное заболевание после неoadъювантной терапии и баллом CPS + EG ≥ 3) [57]. При отборе пациентов с неполным ответом на неoadъювантную химиотерапию это исследование предоставит ценные данные об эффективности таргетной терапии (PARPi) в пост-неoadъювантном режиме при гормон-рецептор-позитивных опухолях у пациентов с высоким риском и мутацией в гене BRCA [44].

1.6 Перспективы

1.6.1 Потенциальные биомаркеры при резидуальном заболевании

Экспрессия Ki-67. Белок Ki-67 присутствует в ядре клеток, находящихся в митозе, но не встречается в неактивных клетках, тем самым экспрессия Ki-67 является маркером пролиферации клеток [99]. Была продемонстрирована корреляция между экспрессией Ki-67 и процентом опухолевых клеток, которые находятся в S-фазе митотического цикла [106]. Количественное определение экспрессии Ki-67 в образцах опухоли с использованием иммуногистохимического анализа обеспечивает пролиферативный индекс, который является оценкой доли опухолевых клеток, которые находятся в митозе [109]. Была продемонстрирована прямая корреляция между экспрессией Ki-67 и частотой pCR у пациентов с РМЖ, когда высокий пролиферативный индекс являлся прогностическим фактором pCR [90, 103].

Экспрессию Ki-67 в гистологическом материале после операции у пациентов, которые не достигли pCR, оценивали в поисковых исследованиях. Как показано в таблице 5, в которой обобщены результаты этих исследований, снижение пролиферативного индекса в резидуальной опухоли по сравнению с биопсией до лечения является положительным прогностическим фактором. Напротив, стабильный или увеличивающийся пролиферативный индекс в резидуальной опухоли ассоциируется с худшим результатом [76]. Поэтому оценка исходной экспрессии Ki-67 и при резидуальном заболевании может способствовать оценке риска рецидивов у пациентов, получающих НСТ. Тем не менее, важно отметить, что экспрессия Ki-67 при наличии резидуального заболевания не предсказывает пользу дополнительной терапии. Кроме того, исследования, которые продемонстрировали прогностическую роль Ki-67, в основном ретроспективные, и необходима проверка этого биомаркера в проспективных исследованиях [80, 114], (таблица 3).

Таблица 3 – Исследования, оценивающие экспрессию Ki-67 при резидуальном заболевании

Первый автор	Число пациентов	Оценка Ki-67	Исключение по Ki-67	Результаты
1	2	3	4	5
Burcombe и соавт. [22]	27	Перед НСТ, после одного цикла НСТ и в хирургическом образце	Н/П	У 18 из 26 пациентов уровни Ki-67 снизились при остаточной болезни по сравнению с исходным уровнем
Jones и соавт. [59]	103	Перед НСТ и в хирургическом образце	Н/П	5-летняя БРВ 27% для высокого Ki-67 77% для низкого Ki-67 (при остаточной болезни)
von Minckwitz и соавт. [118]	667	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >35%	Высокий уровень при остаточной болезни ассоциировался с худшей ВВПЗ (ОР 4.53; $p < 0,001$)
Sheri и соавт. [102]	220	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >17%	5-летняя БРВ Низкий - 76% Высокий - 33% ($p < 0,001$)
Yoshioka и соавт. [122].	64	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >14%	Высокий уровень при остаточной болезни ассоциировался с повышенным риском рецидивов (ОР 69,23, $p = 0,003$)
Yamazaki и соавт. [121]	217	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >20%	Высокий уровень при остаточной болезни ассоциировался с повышенным риском рецидивов ($p = 0,022$)

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Montagna и соавт. [79].	904	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >20%	Снижение экспрессии Ki-67 ассоциировалось с улучшением ВБПЗ (ОР 0,52, $p < 0,001$)
Diaz-Botero и соавт. [33].	357	Перед НСТ и в хирургическом образце	Высокий >15%	Высокий уровень при остаточной болезни ассоциировался с повышенным риском рецидивов ($p < 0,001$)
CabreraGaleana и соавт. [23]	435	Перед НСТ и в хирургическом образце	Снижение >1% экспрессии Ki-67 при остаточной болезни <i>против</i> отсутствия снижения или повышения Ki-67 при остаточной болезни	Повышенный риск рецидивов у пациентов с отсутствием снижения или повышением Ki-67 (ОР 3,39, $p < 0,001$)

1.6.2 Лимфоваскулярная инвазия

Наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) при биопсии опухоли, полученной до системной терапии, является предиктором рецидива заболевания [65, 93]. Наму и соавт. оценили прогностическое влияние ЛВИ в хирургических образцах 1033 пациентов с РМЖ после НСТ. ЛВИ присутствовала в 29,2% из проанализированных образцов и ассоциировалась с худшей ВБПЗ (ОР 2,54; 95% ДИ 1,96-3,31; $p < 0,001$), с более значимой связью при трижды негативном (ОР 3,73; $p < 0,001$) и HER2-позитивном (ОР 6,21; $p < 0,001$) подтипе [53]. В другой серии из 166 пациентов с ранним РМЖ, которым назначили НСТ, частота ЛВИ составила 45% в морфологических образцах резидуальной опухоли, а наличие ЛВИ значительно ассоциировалось с худшей ВБПЗ (ОР 3,37; 95% ДИ 1,87-6,06, $p < 0,01$) и ОР (ОР 4,35; 95% ДИ 1,61-11,79, $p < 0,01$). Также в этом исследовании прогностическая ценность ЛВИ для ОР была более выраженной при ТНРМЖ (ОР 6,06; 95% ДИ 2,08–17,68, $p < 0,001$) [67]. Хотя наличие ЛВИ при резидуальном заболевании является отрицательным прогностическим фактором, который может способствовать отбору пациентов с высоким риском для получения пост-неoadъювантной терапии, ЛВИ не является предиктором пользы дополнительной терапии [68]. Роль ЛВИ в резидуальном заболевании следует дополнительно изучить в исследованиях по оценке пост-неoadъювантной терапии и биомаркеров при резидуальном заболевании [70,72].

1.7 Оценка клинико-патоморфологических характеристик резидуального заболевания

Поскольку наличие резидуальной опухоли соотносится с повышенным риском рецидива, необходима более точная характеристика этих пациентов. Оценка гистологических параметров резидуальной опухоли (таких, как ядерная градация, экспрессия Ki-67, ЛВИ, статус ER и PR и HER2) в сочетании с клиническими и патоморфологическими характеристиками перед НСТ (размер опухоли, статус лимфатических узлов, клеточность опухоли) предоставляет прогностическую информацию. Эти характеристики могут быть объединены в форме баллов и алгоритмов, которые можно использовать для оценки риска рецидива в этой группе пациентов [38].

1.8 Заключение

Интерес к пост-неoadъювантной терапии резидуального РМЖ возрос после публикации исследования CREATE-X и его положительных результатов, а также добавление капецитабина сейчас считается ценным вариантом лечения для пациентов с резидуальным заболеванием после НСТ, особенно для ТНРМЖ, для которого польза была более выраженной. Остается неясным, воспроизводимы ли результаты CREATE-X у западных пациентов, и дадут ли более низкие дозы капецитабина такие же результаты [94]. Также, отрицательные результаты исследований, оценивающих добавление капецитабина/5-фторурацила к неoadъювантной и адъювантной терапии частично противоречат результатам, полученным в исследовании CREATE-X, поднимая вопросы о реальной пользе капецитабина в качестве пост-неoadъювантной терапии [110]. Тем не менее, надлежащий отбор пациентов с высоким риском с резидуальным заболеванием после НСТ может объяснить различия, наблюдаемые между исследованиями, и объяснить положительные результаты CREATE-X. Рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2018 года утверждают, что капецитабин можно применять у пациентов с HER2-негативным РМЖ с инвазивной резидуальной опухолью после НСТ (промежуточное доказательство качества) [31, 32].

Значительное улучшение ВВПЗ, наблюдаемое в исследовании KATHERINE, поддерживает включение T-DM1 в новый стандарт терапии HER2-позитивных пациентов с резидуальной опухолью после НСТ с химиотерапией и анти-HER2 таргетными препаратами, хотя более длительное наблюдение позволит более точно оценить воздействия на ОВ и потенциальную долгосрочную токсичность этой стратегии. Как и в исследовании CREATE-X, отбор пациентов с высоким риском, возможно, способствовал увеличению показателя пользы, наблюдаемой при пост-неоадьювантной терапии [98,120].

В настоящее время несколько многообещающих стратегий в пост-неоадьювантном режиме проходят оценку, например, иммунотерапия и таргетная терапия. Более точное понимание молекулярных и геномных характеристик опухоли, безусловно, усовершенствует разработку клинических исследований для лечения остаточной болезни. Появление новых технологий, таких как секвенирование ДНК, профили экспрессии генов и ксенотрансплантаты, полученные от пациентов, улучшили понимание о биологии опухолей, путей прогрессирования опухоли и механизмов лекарственной резистентности [61,116]. Характеристика молекулярного профиля опухоли и его взаимодействия с опухолевой микросредой у каждого пациента с РМЖ улучшит терапию за счет индивидуализации лечения. Кроме того, лучшее понимание «резидуального заболевания» с выявлением и валидацией прогностических биомаркеров будет способствовать идентификации пациентов, которые действительно получают пользу от дополнительной терапии. Таким образом, роль дополнительной системной терапии в качестве постнеоадьювантного лечения остается неясной и продолжает изучаться у пациентов с различными фенотипами рака молочной железы и различными схемами, и режимами неоадьювантного и адьювантного системного лечения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн 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 таблицах 4, 5, 6, 7, 8 указаны подробные характеристики выборки пациентов.

Таблица 4– Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	N=339	% 0-100
Возраст		
< 35	27	7,96
35-45	85	25,07
>45	227	66,96
Функция яичников		
сохранена	160	47,2
менопауза	179	52,8
Стадия опухоли		
T1	10	2,95
T2	214	63,13
T3	64	18,88
T4	51	15,04
Статус лимфоузлов		
N0	85	25,07
N1	143	42,18
N2	81	23,89
N3	30	8,85
Размер опухоли		
< 2 см	10	2,95
2–5 см	214	63,13

> 5 см	115	33,92
Объём оперативного вмешательства		
Радикальная мастэктомия	235	69,32
Органосохраняющая операция	104	30,68
Неoadьювантная ХТ	303	89,38
Адьювантная ХТ	101	29,79
ХТ не проводилась	26	7,67

Таблица 5 - Морфологическая характеристика опухолей

Гистологическая степень злокачественности	N=339	% 0-100
G1	5	1,47
G2	145	42,77
G3	189	55,75
Гистологический тип опухоли		
Протоковый рак	328	96,76
Дольковый рак	11	3,24

* Медулярный, тубулярный, комедо-карцинома

Таблица 6 - Иммуногистохимические показатели опухоли, статус рецепторов

Параметр	N=339	%0-100
1	2	3
ER-статус		
ER + позитивные	196	57,82
ER – негативные	143	42,18
Неизвестно	0	0
PR -статус		
PR + позитивные	168	49,56
PR – негативные	171	50,44
Неизвестно	0	0
HER2/neu -статус		
HER2/neu + позитивные	102	30,09
HER2/neu – негативные	237	69,91
Неизвестно	0	0

Продолжение таблицы 6

1	2	3
Трижды негативный		
Да	102	30,09
Нет	237	69,91

Таблица 7 – Частота встречаемости маркеров

Ki-67	n=339	%0-100
< 5	0	0
5-20	65	19,17
> 20	274	80,83

Таблица 8 - Частота встречаемости маркеров в зависимости от злокачественности опухоли.

	G1	G2	G3
Ki-67	n=5 (100%)	n=145 (100%)	n=189 (100%)
< 5	0	0	0
5-20	5 (100)	47 (32,41)	13 (6,88)
> 20	0	94 (64,83)	173 (91,53)

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) 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 неoadъювантном режиме эндокринотерапию препаратом из группы антиэстрогенов – торемифен (120 мг/сут) или препарат из группы ингибиторов ароматазы-эксеместан (25 мг/сут) на протяжении

4 месяцев, с оценкой клинического эффекта через 2 месяца, с последующим хирургическим лечением, и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс (pCR)/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, адъювантной химиотерапии. Адъювантная эндокринотерапия назначалась всем пациентам до 5 лет.

Группа 2 (44 пац., возраст 25-75 лет, cT1-4b;N1-3;M0): в данную группу вошли сведения о пациентах, получивших в неoadъювантном режиме антрациклин-содержащую химиотерапию (4 цикла полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м² 1 р в 21 день; 6 циклов полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²), с оценкой клинического эффекта после окончания неoadъювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, адъювантной химиотерапии. Адъювантная эндокринотерапия назначалась всем пациентам до 5 лет.

Группа 3 (55 пац., возраст 25-67 лет, cT1-4b;N1-3;M0): в данную группу вошли сведения о пациентах, получивших в неoadъювантном режиме антрациклин-таксан-содержащую химиотерапию (4 цикла полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² 1 р в 21 день); 12 циклов монохимиотерапии препаратом паклитаксел (паклитаксел 80 мг/м²) в еженедельном режиме, с оценкой клинического эффекта после окончания неoadъювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, адъювантной химиотерапии. Адъювантная эндокринотерапия назначалась всем пациентам 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.): в группу вошли данные о женщинах, получивших в неoadьювантном режиме 4 цикла монокимиотерапии препаратом доцетаксел (доцетаксел 80 мг/м²) 1 раз в 21 день, 4 цикла полихимиотерапии по схеме ЕС (эпирубицин 90 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 21 день, в комбинации с таргетной терапией препаратом трастузумаб 8 циклов 1 раз в 21 день, (трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг). Оценка клинического эффекта проводилась после неoadьювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, адьювантной химиотерапии. Таргетная терапия назначалась всем пациентам в адьювантном режиме до одного года. Адьювантная эндокринотерапия терапия назначалась пациентам в зависимости от рецепторного статуса ER/PR до 5 лет.

Группа 5 (52 пац.): в группу вошли данные о женщинах, получивших в неoadьювантном режиме 4 цикла полихимиотерапии по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 21 день, затем 4 цикла монокимиотерапии препаратом доцетаксел (доцетаксел 75 мг/м²) 1 раз в 21 день, в комбинации с таргетной терапией препаратом трастузумаб 4 цикла 1 раз в 21 день, (трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг). Оценка клинического эффекта проводилась после неoadьювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, адьювантной химиотерапии. Таргетная терапия назначалась всем пациентам в адьювантном режиме до одного года. Адьювантная эндокринотерапия терапия назначалась пациентам в зависимости от рецепторного статуса ER/PR до 5 лет.

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

Группа 6 (24 пац.): в группу вошли пациенты, получавшие в неоадьювантном режиме препарат эрибулин ($1,1 \text{ мг/м}^2$ в 1 и 8 день) – 4 цикла 1 раз в 21 день в комбинации с препаратом карбоплатином АUC6 (1 день). Оценка клинического эффекта проводилась после неоадьювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, в адьювантном режиме назначалось 4 цикла полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 1 р в 21 день).

Группа 7 (26 пац.): в группу вошли пациенты, получавшие в неоадьювантном режиме паклитаксел (80 мг/м^2 в 1 и 8 день) - 4 цикла 1 раз в 21 день в комбинации с карбоплатином АUC6 (1 день). Оценка клинического эффекта проводилась после неоадьювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, в адьювантном режиме назначалось 4 цикла полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 1 р в 21 день).

Группа 8 (15 пац.): в данную группу вошли сведения о пациентах, получивших в неоадьювантном режиме антрациклин-таксан-содержащую химиотерапию (4 цикла полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м^2 , циклофосфамид 600 мг/м^2 1 р в 21 день); 12 циклов монохимиотерапии препаратом паклитаксел (паклитаксел 80 мг/м^2) в еженедельном режиме, с оценкой клинического эффекта после окончания неоадьювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой те-

рапии, в адъювантном режиме у пациентов с отсутствием ответа на неоадъювантное лечение назначалась монокимиотерапия препаратом капецитабин 2500 мг/м², 1-14-й дни до 6 курсов.

Группа 9 (37 пац.): в группу вошли пациенты, получавшие в неоадъювантном режиме паклитаксел+доксорубин+карбоплатин (паклитаксел 175 мг/м², доксорубин 50 мг/м², карбоплатин AUC5) - 6 циклов 1 раз в 21 день. Оценка клинического эффекта проводилась после неоадъювантного лечения, с последующим хирургическим лечением и добавлением в зависимости от патоморфологического ответа (полный регресс pCR/наличие резидуальной опухоли) лучевой терапии, в адъювантном режиме у пациентов с отсутствием ответа на неоадъювантное лечение назначалась монокимиотерапия препаратом капецитабин 2500 мг/м², 1-14-й дни до 6 курсов.

Таким образом, когорты разделены в зависимости от подтипа РМЖ. Различия между группами заключались в режимах неоадъювантной системной терапии, также в каждой группе в зависимости от исхода неоадъювантного лечения пациентам назначалось адъювантное лечение (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия).

После проведения неоадъювантной терапии всем пациентам было проведено хирургическое лечение в объеме: радикальная мастэктомия, органосохраняющая операция или мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией.

В процессе проведения анализа материала были собраны следующие исследовательские данные:

- возраст пациентов;
- гистологическое заключение трепан-биоптата опухоли с иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, HER2, Ki67);
- размер первичной опухоли в молочной железе по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ;
- дата начала неоадъювантного лечения;
- размер опухоли и наличие регионарных метастазов по классификации TNM (клиническая стадия cTNM);

- стадия опухолевого процесса;
- схема неoadъювантной системной терапии и количество циклов (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия);
- клинический эффект после проведения неoadъювантной системной терапии (частичный регресс, полный регресс, стабилизация, прогрессирование);
- объем хирургического лечения (радикальная мастэктомия, органосохраняющая операция);
- результат биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии;
- послеоперационное гистологическое заключение;
- стадия опухолевого процесса (pСтадия);
- значение индекса Ki-67;
- гистологическая степень злокачественности по Elston-Ellis (G);
- наличие рецепторов к эстрогенам (ER);
- наличие рецепторов к прогестерону (PR);
- наличие рецепторов HER2;
- адъювантное лечение (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия);
- лучевая терапия.

Оценка эффективности проведенного лечения на основании следующих критериев:

- наличие или отсутствие резидуальной опухоли в ткани молочной железы и лимфатических узлах;
- клинический эффект, при котором как благоприятный исход расценивался полный регресс опухоли;
- степень патоморфоза по классификации I.D. Miller и S. Payne (далее – Miller-Payne): достижение V степени патоморфоза расценивалось как благоприятный исход (при этом не оценивается статус лимфоузлов);
- патоморфологический полный ответ (pCR): ypT0/is ypN0;

– критерий RCB (Residual Cancer Burden, ложе остаточной опухоли), где также можно отнести полученный результат к одному из 3 классов, каждый из которых соответствует низкому (RCB I), промежуточному (RCB II) и высокому риску развития рецидива заболевания (RCB III);

- выживаемость без признаков заболевания (безрецидивная выживаемость);
- общая выживаемость.

2.2 Оценка клинического эффекта после неoadьювантной системной терапии (RECIST 1.1)

Критериями ответа на противоопухолевое лечение являются следующие:

1. Полный ответ – полный регресс всех проявлений заболевания, подтвержденный теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, на срок не менее 4 недель.

2. Частичный ответ – уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% от исходных, на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или увеличения ранее существовавших.

3. Стабилизация – уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25% от исходных размеров.

4. Прогрессирование – увеличение размеров опухолевых проявлений более чем на 25% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения.

5. Рецидив – появление новых очагов опухолевого поражения после наступления полной ремиссии.

2.3 Патоморфологическая классификация

Морфологическая оценка ответа опухоли в молочной железе на лекарственную терапию проводилась в соответствии с критериями, предложенными I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001). В таблице 9 представлены 5 степеней лечебного патоморфоза.

Таблица 9 - Степени лечебного патоморфоза по I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001)

Степени	Характеристика
1 степень	малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа
2 степень	незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность оставалась высокой ($\leq 30\%$)
3 степень	сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь (30%–90%)
4 степень	выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток; определялись лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ($>90\%$ клеточных потерь)
5 степень	не было определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли

Следует понимать, что полный регресс по классификации RCB (таблица 10) и отсутствие клеток инвазивной опухоли в молочной железе, но не в лимфоузлах по классификации Miller-Payne не являются тождественными понятиями. Оценка полного патоморфологического ответа или регресса опухоли (pCR) означает отсутствие инвазивной карциномы в молочной железе и во всех отобранных лимфоузлах (ypT0/is ypN0). Использование интегрального критерия (RCB) означает суммирование 2 показателей: оценки регресса в первичной опухоли (клеточности опухолевого ложа) и оценки наличия и регресса метастазов в регионарных лимфоузлах.

Таблица 10 - Критерии RCB

Класс ypT0/is ypN0	Характеристика риска
RCB0=pCR	полный регресс/отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах
RCBI	низкий
RCBII	промежуточный
RCBIII	высокий

2.4 Статистическая обработка данных

Проведено поперечное и проспективное когортное исследование. Анализ проводился на основании исследовательских данных, собранных в следующие временные периоды наблюдения пациентов:

1. От момента поступления пациента до выполнения хирургического вмешательства.

2. От момента выполнения хирургического вмешательства до момента последнего контакта с пациентом / регистрируемого исхода в периоде проспективного наблюдения.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на следующие подгруппы в зависимости от получаемого неоадьювантного и адьювантного лечения:

1. Неоадьювантная системная терапия.

1.1. Трижды негативный РМЖ.

1.1.1. Группа НСТ-1: Эрибулин 1,1 мг/м² 1 и 8 день +Карбоплатин АУС6 1 день; 4 цикла.

1.1.2. Группа НСТ-2: Паклитаксел 80 мг/м²+Карбоплатин АУС6 1 и 8 день 4 цикла.

1.1.3. Группа НСТ-3: Доксорубин 60 мг/м²+циклофосфамид 600 мг мг/м² 4 цикла 1 р в 21 день + паклитаксел 80 мг/м² 12 циклов еженедельно (антрациклин-таксан содержащая химиотерапия).

1.1.4. Группа НСТ-4: FАС4 (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м²), АС6 (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) -антрациклин-содержащая химиотерапия 1 р в 21 день.

1.1.5. Группа НСТ-5: САР6 - (паклитаксел 175 мг/м²+доксорубин 50 мг/м²+карбоплатин АУС6 1 р в 21 день 6 циклов (антрациклин-таксан-платиносодержащая химиотерапия).

1.2. HER2-позитивный РМЖ.

1.2.1. Группа НСТ-6: Доцетаксел 75 мг/м²- 4 цикла 1 р в 21 день (таксаны)→FЕС (5-фторурацил 500 мг/м², эпирубин 90 мг/м², циклофосфамид 500

мг/м²) – 4 цикла 1 р в 21 день (антрациклины) +трастузумаб (таргетная анти HER2 терапия) 8 циклов.

1.2.2. Группа НСТ-7: АС4 (антрациклины) – 4 цикла 1 р в 21 день +Доцетаксел (таксаны) – 4 цикла 1 р в 21 день +трастузумаб (таргетная терапия) 1 р в 21 день.

1.3. Люминальный В (HER2-негативный) РМЖ.

1.3.1. Группа НСТ-8: эндокринотерапия антиэстрогены Торемифен 120 мг/сут в неoadьювантном режиме 4 месяца, (тамоксифен 20 мг/сут; ингибиторы ароматазы в адьювантном режиме 5 лет).

1.3.2. Группа НСТ-9: эндокринотерапия ингибиторы ароматазы 25 мг/сут 4 месяца, (адьювантная терапия ингибиторы ароматазы 25 мг/сут 5 лет, у молодых пациентов комбинация с гозерелином).

1.3.3. Группа НСТ-10: таксан-содержащая монокимиотерапия паклитаксел 80 мг/м² 12 еженедельно или 4 цикла 175 мг/м² 1 р в 21 день, доцетаксел 135 мг/м² 4 цикла 1 р в 21 день.

2. Адьювантная химиотерапия. Назначалась с учетом иммуногистохимической трансформации первичной опухоли во всех когортах, данные представлены в таблице 25.

2.1. Группа АХТ-1: АС- 4 цикла (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 р в 21 день + паклитаксел 12 циклов еженедельно 80 мг/м² (антрациклин-таксан содержащая химиотерапия).

2.2. Группа АХТ-2: FAC-4 цикла (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м²), АС- 6 циклов (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) антрациклин-содержащая химиотерапия 1 р. в 21 день.

2.3. Группа АХТ-3: монокимиотерапия препаратом капецитабин 2500 мг/м² 1-14-й дни до 6 курсов.

2.4. Группа АХТ-4: таксан-содержащая монокимиотерапия паклитаксел 80 мг/м² 12 еженедельно или 4 цикла 175 мг/м² 1 р в 21 день, доцетаксел 135 мг/м² 4 цикла 1 р в 21 день.

3. Адьювантная таргетная терапия: терапия препаратом трастузумаб до одного года 6 мг/кг 1 р в 21 день.

4. Адьювантная эндокринотерапия.

4.1. Группа АЭТ-1: эндокринотерапия тамоксифен 20 мг/сут до 5 лет.

4.2. Группа АЭТ-2: эндокринотерапия ингибиторами ароматазы до 5 лет (у молодых пациентов в комбинации с овариальной супрессией гозерелином).

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) [1].

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.

Проверка типа распределения количественных показателей проводилась путем построения гистограмм распределения и с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова [2,3]. Так как количественные переменные в исследовании имели распределение, отличное от нормального, для описательной статистики использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Для графического представления количественных показателей использовались квартильные диаграммы.

Сравнение количественных переменных в группах сравнения проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса [4,5].

Для статистического сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера. Корреляционные связи между количественными и ранговыми переменными оценивались с помощью непараметрического критерия Спирмена, между номинальными переменными – с помощью критерия τ_c Кендалла [2,3].

Для изучения влияния изучаемых факторов на наблюдаемые исходы заболевания использовались методы многомерной статистики, как позволяющие изолированно оценить влияние на исход каждого рассматриваемого фактора с учетом их взаимного влияния между собой и дисбаланса сравниваемых групп по своим характеристикам.

Для оценки эффективности неoadьювантной системной терапии в отношении сохранения опухолевого процесса (наличие резидуальной опухоли по данным исследования операционного материала) был использован бинарный логистический регрессионный анализ. В регрессионном анализе зависимой переменной был факт наличия резидуальной опухоли. Количественной мерой оценки влияния изучаемых факторов на риск местного метастазирования в бинарной логистической регрессии является отношение шансов (ОШ). Нескорректированные значения ОШ рассчитывались в результате однофакторного регрессионного анализа, который проводился по-отдельности для каждого включенного в анализ фактора, и в ходе данного анализа оценивалось независимое влияние каждого изучаемого фактора на исход по-отдельности. Скорректированные ОШ рассчитывались в результате многофакторного регрессионного анализа, в который факторы вводились в модель одновременно (методом форсированного ввода), и таким образом учитывалось их взаимовлияние и совокупное влияние на зависимую бинарную переменную – факт наличия резидуальной опухоли [10].

Для оценки влияния наличия резидуальной опухоли и проведенного лечения на риск рецидивирования и летального исхода был использован метод анализа наступления событий (анализа дожития, метод Каплана-Майера). Поскольку исследование являлось проспективным когортным, в результате анализа оценивался риск наступления события (исхода) с учетом времени наблюдения.

Были использованы два метода анализа наступления событий [11, 12]:

1. Метод Каплана-Майера (множительный непараметрический метод). Проведена оценка кривых функции дожития с помощью трех критериев – логрангового кри-

терия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware. Данный вид анализа данных являлся базисным и ориентировочным, так как его методология не предусматривает возможность учета влияния на исход только одного выбранного ключевого фактора, но не всего спектра изучаемых факторов.

2. Регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса). Данный вид многомерного анализа данных позволяет оценить влияние на вероятность исхода ключевых изучаемых факторов, с учетом их взаимовлияния друг на друга, т. е. позволяет рассчитать меру независимого влияния на исход каждого включенного в анализ фактора. В результате проведения данного вида анализа рассчитывается относительный риск (ОР) развития исхода и его 95% ДИ. Значение ОР используется для количественной оценки влияния изучаемых факторов на исход с учетом времени наблюдения. Как и в случае бинарной логистической регрессии, все факторы включались в модель методом форсированного ввода.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика изучаемой выборки пациентов

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 11.

Таблица 11 - 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)

Характеристика включенных в исследование пациентов зависимости от подтипа РМЖ представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика включенных в исследование пациентов и проведенное лечение при различных подтипах РМЖ

Характеристика	Подтип РМЖ		
	Трижды негативный	HER2-позитивный	Люминальный В
Количество пациентов (всего), N (%)	102 (100,0)	102 (100,0)	135 (100,0)
Возраст, лет, (Me (Q ₁ ; Q ₃))	46,0 (38,0; 55,3)	52,0 (45,0; 59,0)	56,0 (45,0; 65,0)
Стадия заболевания, N (%)			
II	65 (63,7)	68 (66,7)	77 (57,0)
III	37 (36,3)	34 (33,3)	58 (43,0)
Степень злокачественности G, N (%)			
Высокая (G3)	88 (86,3)	61 (59,8)	40 (29,6)
Умеренная (G2)	14 (13,7)	41 (40,2)	90 (66,7)
Низкая (G1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,7)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам, N (%)			
ER (+)	6 (5,9)	68 (66,7)	135 (100,0)
ER (-)	96 (94,1)	34 (33,3)	0 (0,0)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам, Me (Q ₁ ; Q ₃)	0,0 (0,0; 0,0)	7,0 (0,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)
Экспрессия рецепторов к прогестерону, N (%)			
PR (+)	6 (5,9)	53 (52,0)	119 (88,1)
PR (-)	96 (94,1)	49 (48,0)	16 (11,9)
Экспрессия рецепторов к прогестерону, Me (Q ₁ ; Q ₃)	0,0 (0,0; 0,0)	3,5 (0,0; 7,0)	7,0 (5,0; 8,0)
Рецепторы HER2, N (%)			
Сверхэкспрессия HER2	0 (0,0)	102 (100,0)	0 (0,0)
HER2(-)	102 (100,0)	0 (0,0)	135 (100,0)
Размер опухолевого узла, мм (Me (Q ₁ ; Q ₃))	30,0 (25,0; 35,0)	26,0 (25,0; 35,0)	30,0 (25,0; 40,0)
Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	70,0 (50,0; 80,0)	30,0 (23,8; 50,0)	35,0 (20,0; 50,0)

Проведенное лекарственное и хирургическое лечения у включенных в исследование пациентов при различных подтипах РМЖ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – 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 (%)	Люминаль- ный В (HER2-нега- тивный) n=135 (%)
Неoadьювантная системная терапия			
НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4)	24 (23,5)	-	-
НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4)	26 (25,5)	-	-
НСТ-3 (АС х4→ паклитаксел х12)	15 (14,7)	-	55 (40,8)
НСТ-4 (FAC/AC х4-6)	-	-	44 (32,6)
НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+ карбоплатин х6)	37 (36,3)	-	-
НСТ-6 (доцетаксел х4+ FEC х4+трастузумаб х8)	-	50 (49,0)	-
НСТ-7 (АСх4 →доцетаксел+трастузумаб х4)	-	52 (51,0)	-
НСТ-8 (тамоксифен, торемифен 4 мес.)	-	-	21 (15,6)
НСТ-9 (ингибиторы ароматазы 4 мес.)	-	-	15 (11,1)
НСТ-10 (паклитаксел х12)	-	-	-
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 х4→ паклитаксел х12)	-	-	7 (5,3)
АХТ-2 (FAC/AC х4-6)	20 (18,3)	-	14 (10,7)
АХТ-3 (капецитабин х6)	28 (25,7)	-	10 (7,6)
АХТ-4 (паклитаксел х12)	-	-	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 неоадьювантного лечения отмечалась иммуногистохимическая трансформация резидуальной опухоли, данные представлены в таблице 25. Адьювантное лекарственное лечение во всех когортах планировалось уже с учетом трансформации, эти данные отражены в таблице 13.

3.2 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 14.

Таблица 14 - 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 14, в отношении наличия резидуальной опухоли при различных подтипах РМЖ реже всего патоморфологический полный ответ наблюдается при люминальном В (HER2-) подтипе РМЖ. Это не означает худший прогноз, а скорее, наоборот, стоит отметить, что 85–90% пациентов с люминальными (ER+, PR+, HER2-) опухолями пациентов переживают 10 лет после операции.

Описание резидуальной опухоли по градациям Miller-Payne и RCB представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика резидуальной опухоли по Miller-Payne и RCB

Градация	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 16.

Таблица 16 - 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		
1	2	3	4	5
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

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
Неoadьювантная 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

Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для трижды негативного РМЖ в отношении отсутствия резидуальной опухоли (благоприятный исход) после проведенной неoadьювантной системной терапии представлены в таблице 17.

Таблица 17 – 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 х4; n=24)	референтная категория					
НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4; n=26)	2,667	0,850-8,366	0,093	2,694	0,721-10,063	0,141
НСТ-3 (АС х4→паклитаксел х12; n=15)	1,944	0,495-7,638	0,341	2,186	0,459-10,408	0,326
НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин х6; 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+доксорубицин+карбоплатин х6) повышало шансы благоприятного исхода по сравнению со схемой НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4) в 5,5 раз (95% ДИ 1,5-20,4) и соответственно со схемами НСТ-2 и НСТ-3.

Характеристика выборки пациентов с HER2-позитивным РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика выборки пациентов с HER2-позитивным резидуальным РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли.

Характеристика	N (%)		Значение критерия*	p
	Наличие резидуальной опухоли n=46	Отсутствие резидуальной опухоли (pCR) n=56		
1	2	3	4	5
Количество пациентов (всего), N (%)	46 (45,1)	56 (54,9)		
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	52,0 (45,8; 58,0)	52,5 (44,3; 61,0)	-0,787	0,431
Стадия заболевания, N (%)			0,495	0,482
II	29 (42,6)	39 (57,4)		
III	17 (50,0)	17 (50,0)		
Степень злокачественности G, N (%)			0,043	0,836
Высокая	27 (44,3)	34 (55,7)		
Умеренная	19 (46,3)	22 (53,7)		
Экспрессия рецепторов к эстрогенам, N (%)			0,970	0,325
ER (+)	33 (48,5)	35 (51,5)		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
ER (-)	13 (38,2)	21 (61,8)		
Экспрессия рецепторов к прогестерону, N (%)			2,664	0,103
PR (+)	28 (52,8)	25 (47,2)		
PR (-)	18 (36,7)	31 (63,3)		
Размер опухолевого узла, мм (Me (Q ₁ ; Q ₃))	25,5 (24,8; 35,0)	27,0 (25,0; 35,0)	-0,436	0,663
Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	30,0 (20,0; 50,0)	35,0 (25,0; 50,0)	-0,605	0,545
Неoadьювантная химиотерапия			0,031	0,859
НСТ-6 (доцетаксел x4+ FEC x4+трастузумаб x8; n=50)	23 (46,0)	27 (54,0)		
НСТ-7 (АСx4→доцетаксел+трастузумаб x4; n=52)	23 (44,2)	29 (55,8)		

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

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 19.

Таблица 19 – Результаты логистического регрессионного анализа для HER2-позитивного 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
Неoadьювантная 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).

Характеристика выборки пациентов с люминальным В HER2-негативным РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика выборки пациентов с люминальным В (HER2-негативный) РМЖ в зависимости от наличия резидуальной опухоли

Характеристика	N (%)		Значение критерия*	p
	Наличие резидуальной опухоли	Отсутствие резидуальной опухоли		
Количество пациентов (всего), N (%)	125 (92,6)	10 (7,4)		
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	56,0 (43,5; 65,0)	50,0 (47,0; 64,5)	-0,113	0,910
Стадия заболевания, N (%)			3,222	0,099
II	74 (96,1)	3 (3,9)		
III	51 (87,9)	7 (12,1)		
Степень злокачественности, N (%)			-	-
Высокая	34 (85,0)	6 (15,0)		
Умеренная	86 (95,6)	4 (4,4)		
Низкая	5 (100,0)	0 (0,0)		
Экспрессия рецепторов к прогестерону, N (%)			0,686	0,337
PR (+)	111 (93,3)	8 (6,7)		
PR (-)	14 (87,5)	2 (12,5)		
Рецепторы HER2, N (%)			0,952	0,494
Слабая экспрессия HER2	44 (95,7)	2 (4,3)		
HER2(-)	81 (91,0)	8 (9,0)		
Размер опухолевого узла, мм (Me (Q ₁ ; Q ₃))	30,0 (25,0; 40,0)	29,0 (26,3; 68,8)	-0,521	0,602
Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	30,0 (20,0; 50,0)	40,0 (36,3; 68,8)	-1,695	0,090
Неoadъювантная системная терапия			-	-
НСТ-3 (АС х4→ паклитаксел х12; n=55)	51 (92,2)	4 (7,8)		
НСТ-4 (FAC/АС х4-6; n=44)	38 (86,4)	6 (13,6)		
НСТ-8 (антиэстрогены; n=21)	21 (100,0)	0 (0,0)		
НСТ-9 (ингибиторы ароматазы; n=15)	15 (100,0)	0 (0,0)		

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

Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для люминального В РМЖ в отношении отсутствия резидуальной опухоли (благоприятный исход) после проведенной неoadъювантной системной терапии представлены в таблице 21.

Таблица 21 – 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 х4→ паклитаксел х12 ; n=55)	референтная категория					
НСТ-4 (ФАС х4, АС х6 ; 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 представленной таблицы, 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 (НСТ6 или НСТ7), 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 неoadъювантном этапе предпочтительна цитотоксическая химиотерапия в комбинации с анти-HER2 терапией.

3.3 Оценка эффективности неoadъювантной системной терапии

Оценка эффективности неoadъювантной системной терапии проводилась на основании оценки частоты достижения градации (pCR) полного патоморфологического

регресса $урT0/is$ $урN0$ (таблица 22), RCB (таблица 23), а также на основании динамики Ki-67 (таблица 24).

Таблица 22 – Оценка эффективности неоадьювантной системной терапии, достижение pCR

Подтип РМЖ	Схема неоадьювантной системной терапии	Количество пациентов, N	Количество пациентов с Miller-Payne 5, N (%)	χ^2	p
Трижды негативный	НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4)	24	10 (41,7)	6,186	0,103
	НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4)	26	16 (61,5)		
	НСТ-3 (АСх4→паклитаксел х12)	15	7 (46,7)		
	НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин х6)	37	27 (73,0)		
HER2-позитивный	НСТ-6 (доцетаксел х4→FEC х4+трастузумаб х8)	50	27 (55,1)	0,370	0,543
	НСТ-7 (АС х4→доцетаксел+трастузумаб х4)	52	25 (49,0)		
Люминальный В (HER2-негативный)	НСТ-3 (АСх4+ паклитаксел х12)	55	4 (7,3)	5,882	0,118
	НСТ-4 (FAC/АС х4-6)	44	6 (13,0)		
	НСТ-8 (антиэстрогены)	21	0 (0,0)		
	НСТ-9 (ингибиторы ароматазы)	15	0 (0,0)		

В результате базисного статистического анализа не обнаружено статистически значимых различий между схемами неоадьювантной системной терапии в отношении частоты достижения (pCR) $урT0/is$ $урN0$. При HER2+ РМЖ, когда все пациенты получали вместе с химиотерапией анти-HER2 терапию трастузумабом. При ТНРМЖ получено убедительное доказательство эффективности схемы НСТ-5 по сравнению с остальными.

В результате базисного статистического анализа не обнаружено статистически значимых различий между схемами неоадьювантной системной терапии в отношении частоты достижения RCB-pCR, но для трижды негативного рака различия были близки к статистически значимым: наилучший эффект продемонстрировала схема терапии НСТ-5.

Таблица 23 – Оценка эффективности неоадьювантной системной терапии на основании критерия RCB

Подтип РМЖ	Схема неоадьювантной системной терапии	Количество пациентов, N	Количество пациентов с RCB 0–1, N (%)	χ^2	p
Трижды негативный	НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4)	24	8 (33,3)	6,997	0,072
	НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4)	26	15 (57,7)		
	НСТ-3 (АСх4→паклитаксел х12)	15	7 (46,7)		
	НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин х6)	37	25 (67,6)		
HER2-позитивный	НСТ-6 (доцетаксел х4→FEC х4+ трастузумаб х8)	50	27 (54,0)	1,432	0,232
	НСТ-7 (АС х4→доцетаксел+трастузумаб х4)	52	22 (42,3)		
Люминальный В (HER2-негативный)	НСТ-3 (АСх4+ паклитаксел х12)	55	4 (7,3)	4,466	0,215
	НСТ-4 (FAC/АС х4-6)	44	6 (13,7)		
	НСТ-8 антиэстрогены	21	0 (0,0)		
	НСТ-9 ингибиторы ароматазы	15	0 (0,0)		

Таблица 24 – Оценка эффективности неоадьювантной системной терапии на основании динамики Ki-67

Подтип РМЖ	Схема неоадьювантной системной терапии	Количество пациентов, N	Динамика Ki-67, % (Me (Q ₁ ; Q ₃))	χ^2	p
1	2	3	4	5	6
Трижды негативный	НСТ-1 (эрибулин+карбоплатин х4)	24	-25,0 (-80,0; 0,0)	4,000	0,262
	НСТ-2 (паклитаксел+карбоплатин х4)	26	-65,0 (-80,0; -27,5)		
	НСТ-3 (АСх4→паклитаксел х12)	15	-60,0 (-70,0; -5,0)		
	НСТ-5 (паклитаксел+доксорубицин+карбоплатин х6)	37	-50,0 (-80,0; -22,5)		
HER2-позитивный	НСТ-6 (доцетаксел х4→FEC х4+ трастузумаб х8)	50	-25,0 (-37,5; -10,0)	0,801	0,371
	НСТ-7 (АСх4→доцетаксел+трастузумаб х4)	52	-29,0 (-45,0; -15,0)		

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6
Люминаль- ный В (HER2-нега- тивный)	НСТ-3 (АСх4→паклитаксел x12)	55	-28,0 (-40,0; -10,0)	22,069	<0,001
	НСТ-4 (FAC/AC x4-6)	44	-15,0 (-29,8; -10,0)		
	НСТ-8 (антиэстрогены)	21	-10,0 (-15,0; -10,0)		
	НСТ-9 (ингибиторы ароматазы)	15	0,0 (-10,0; 0,0)		

В результате базисного анализа статистически значимые различия были выявлены между схемами неoadъювантной системной терапии в отношении динамики Ki-67 у пациентов с люминальным В (ER+/HER2-отр)- наилучший эффект продемонстрировала схема НСТ-АСх4+паклитаксел x12 (рисунок 3). Выраженное снижение индекса пролиферации в среднем на 28% определяло переход для резидуальной опухоли в группе пациентов с люминальным В (HER2-) в люминальный А.

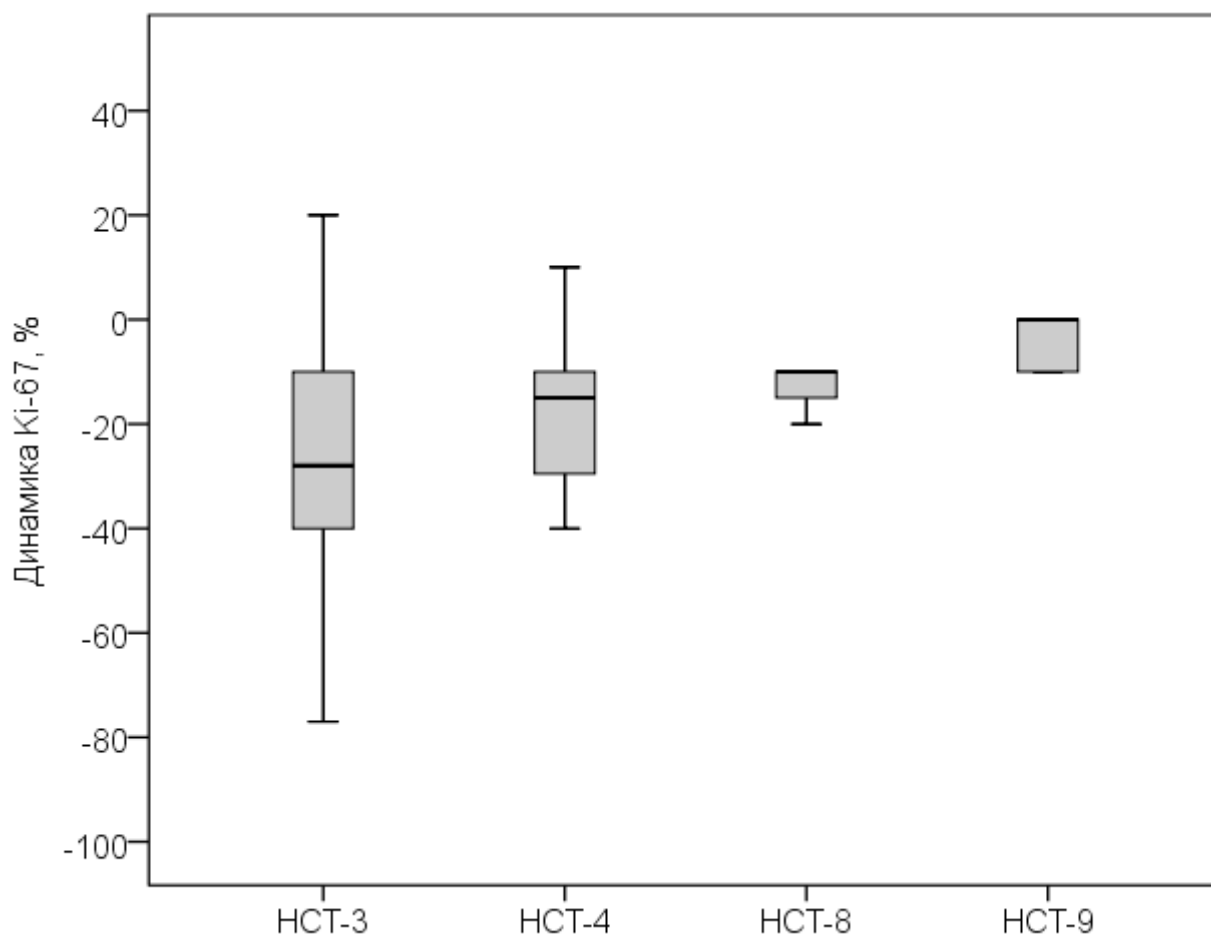


Рисунок 3 – Динамика Ki-67 в группе пациентов с люминальным В (HER2-негативный) РМЖ

Таким образом, по результатам оценки эффективности неoadъювантной системной терапии при всех трех подтипах РМЖ не было выявлено преимущество каких-либо определенных схем терапии в отношении достижения pCR по критериям Miller-Payne и RCB, но при люминальном В РМЖ было выявлено преимущество схемы НСТ-3 в отношении динамики показателя Ki-67.

3.3.1 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 25. 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 адъювантной стратегии после трансформации ИГХ-фенотипа проводилась индивидуализация адъювантного лечения резидуального заболевания. При трансформации люминального В (HER2-) в люминальный А - адъювантная эндокринотерапия оставалась неизменной. При трансформации резидуальной опухоли в ТНРМЖ, проводилась адъювантная химиотерапия (схема AC или капецитабин), в случае появления рецепторов ER/PR у ТНРМЖ - назначалась эндокринотерапия. При появлении HER2-экспрессии пациенту адъювантно 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 25 – 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
HER2-позитивный N=102	ER+/HER2+ N=73	ER/PR+HER2+	29	39,7
		ER/PR+HER2+→ ТНРМЖ	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+→ТНРМЖ	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

3.4 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.

Базисный анализ включал в себя оценку частоты изучаемых исходов, построение и статистическое сравнение кривых дожития Каплана-Майера. Данный этап анализа включал с себя изучение влияния на исходы только одного фактора – наличия резидуальной опухоли.

Многомерный анализ учитывал результаты предварительного анализа и включал в себя оценку влияния на изучаемые исходы как фактора наличия резидуальной опухоли, так и широкого набора факторов – схем адъювантного лечения, типа оперативного вмешательства, особенностей опухолевого процесса после проведенной неоадъювантной системной терапии.

3.4.1 Базисный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адъювантного лечения

В проспективном когортном исследовании срок наблюдения пациентов составил от 9 до 63 месяцев. Для безрецидивной выживаемости медиана продолжительность наблюдения составила 38,0 месяцев (33,0; 46,0), для общей выживаемости – 41,0 месяц (34,0; 46,0).

Оценка рецидивирования РМЖ и смертности проводилась путем расчета медианы времени до развития исхода и его 95% ДИ. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не рассчитывалась, так как в большинстве наблюдаемых в проспективном исследовании групп пациентов частота рассматриваемых исходов была значительно выше порогового значения, равного 50%.

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 26 и 27.

Таблица 26 – Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с РМЖ

Подтип РМЖ	Наличие/ отсутствие резидуальной опухоли	Кол-во наблюдений, N	Кол-во не- благ. исходов (рецидив), N (%)	Время до наступ- ления рецидива, мес. Ме (Q ₁ ; Q ₃)
Трижды негативный n=102	Наличие рез.опу- холи	41	21 (51,2)	25,0 (19,0; 34,5)
	pCR	61	5 (8,2)	32,0 (23,5; 36,0)
HER2-позитивный n=102	Наличие рез.опу- холи	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.опу- холи	125	32 (25,6)	25,5 (20,5; 31,8)
	pCR	10	0 (0,0)	-
Все	Наличие рез.опу- холи	212	64 (30,1)	-
	pCR	127	10 (7,8)	-

Таблица 27 – Оценка общей выживаемости у пациентов с РМЖ

Подтип РМЖ	Наличие/ отсутствие резидуальной опухоли	Кол-во наблюдений, N	Кол-во исхо- дов (смерти от РМЖ), N (%)	Время до наступ- ления летального исхода, мес. Ме (Q ₁ ; Q ₃)
Трижды негативный n=102	Наличие рез.опу- холи	41	14 (34,1)	30,5 (19,3; 40,8)
	pCR	61	1 (1,6)	-
HER2-позитивный n=102	Наличие рез.опу- холи	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.опу- холи	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.

Самые неудовлетворительные результаты были получены у пациентов с ТНРМЖ. При медиане времени до наступления рецидива в 25 месяцев, рецидив заболевания возник у половины пациентов с резидуальной опухолью - 21 случай (51,2%). Летальный исход в этой группе наступил у 14 пациентов (34,1%), медиана времени до наступления летального исхода составила 30,5 месяцев. Совершенно иная ситуация в этой же группе у пациентов с pCR, при медиане наблюдения в 32 месяца - 5 (8,2%) случаев рецидива заболевания и один летальный исход.

В группе HER2-положительного РМЖ при медиане наблюдения в 27 месяцев, рецидив заболевания возникал в 2 раза реже чем в группе ТНРМЖ - 11 случаев у 46 пациентов с резидуальной опухолью (8 из них при ER/PR+ HER2+). Частота летальных исходов была также ниже - 7 случаев в группе пациентов с резидуальным РМЖ и 2 случая в группе с pCR (6 из них при ER/PR+ HER2+).

Результаты в группе люминального В (HER2-негативный) при медиане наблюдения в 25 месяцев в отношении рецидивирования были следующие: у четверти пациентов был верифицирован рецидив заболевания - 32 пациента (25,6%) из них все пациенты с резидуальной опухолью и ни одного с pCR. Летальный исход при медиане наблюдения в 30,5 месяцев возник у 18 пациентов.

Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости при различных подтипах РМЖ представлены на рисунках 4 и 5.

Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли при различных подтипах РМЖ представлены на рисунках 6, 7, 8, 9, 10 и 11.

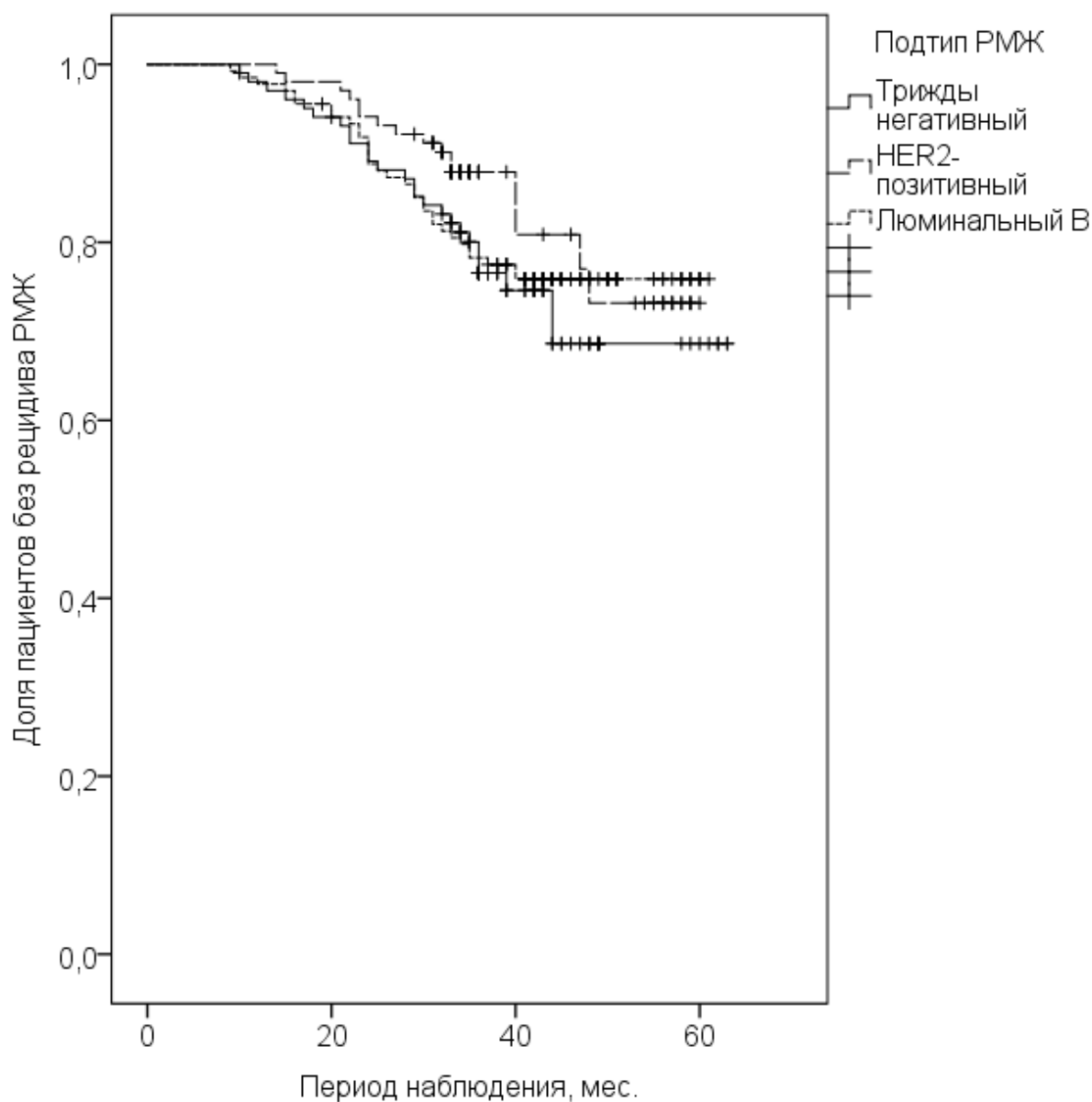


Рисунок 4 – Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости при различных подтипах РМЖ (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

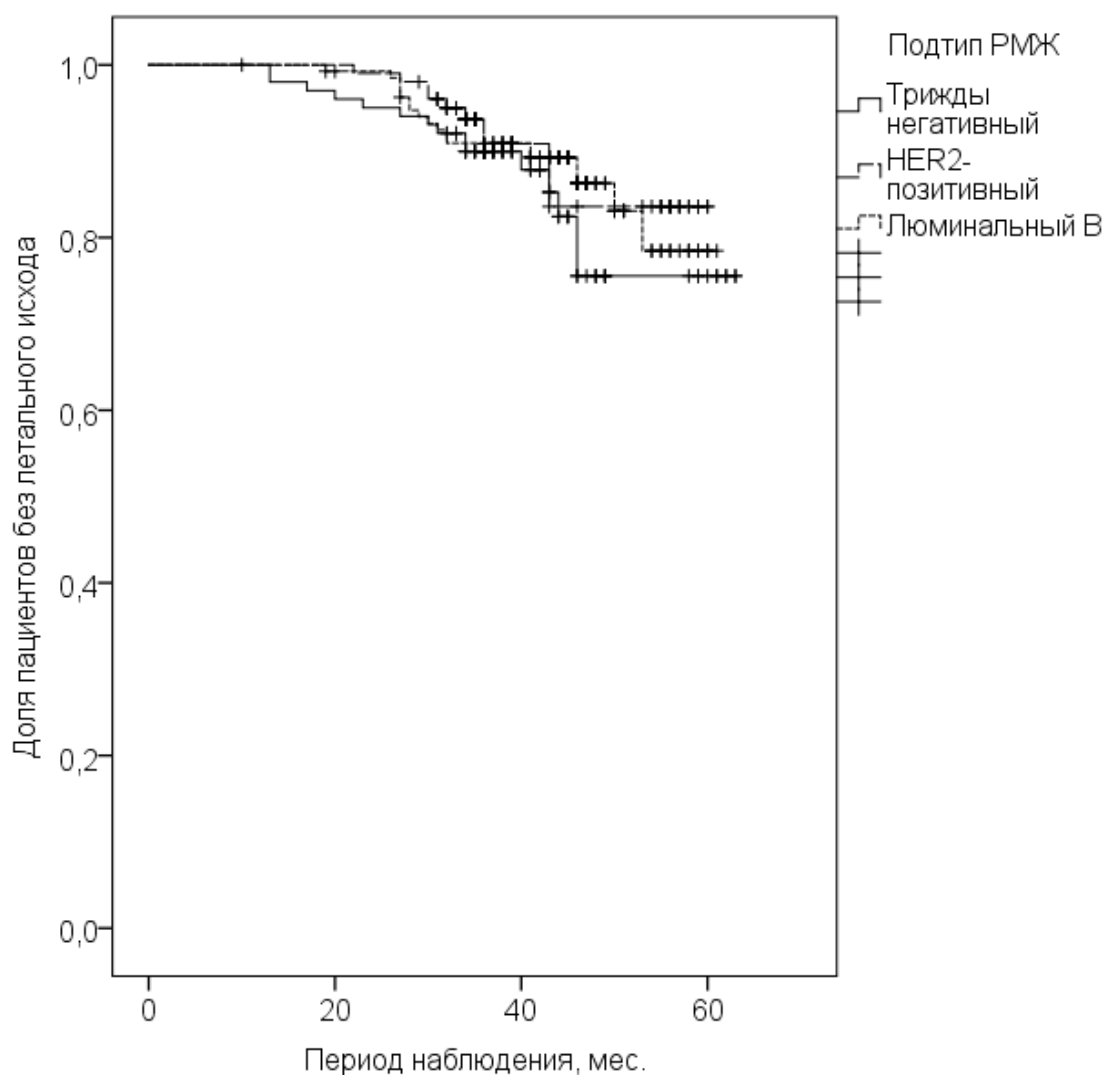


Рисунок 5 – Кривые дожития Каплана-Майера для общей выживаемости при различных подтипах РМЖ (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера в отношении безрецидивной и общей выживаемости при всех подтипах РМЖ представлены в таблице 28.

Таблица 28 – 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, кривые Каплана-Майера для безрецидивной и общей выживаемости при сравнении различных подтипов РМЖ статистически значимо не отличались.

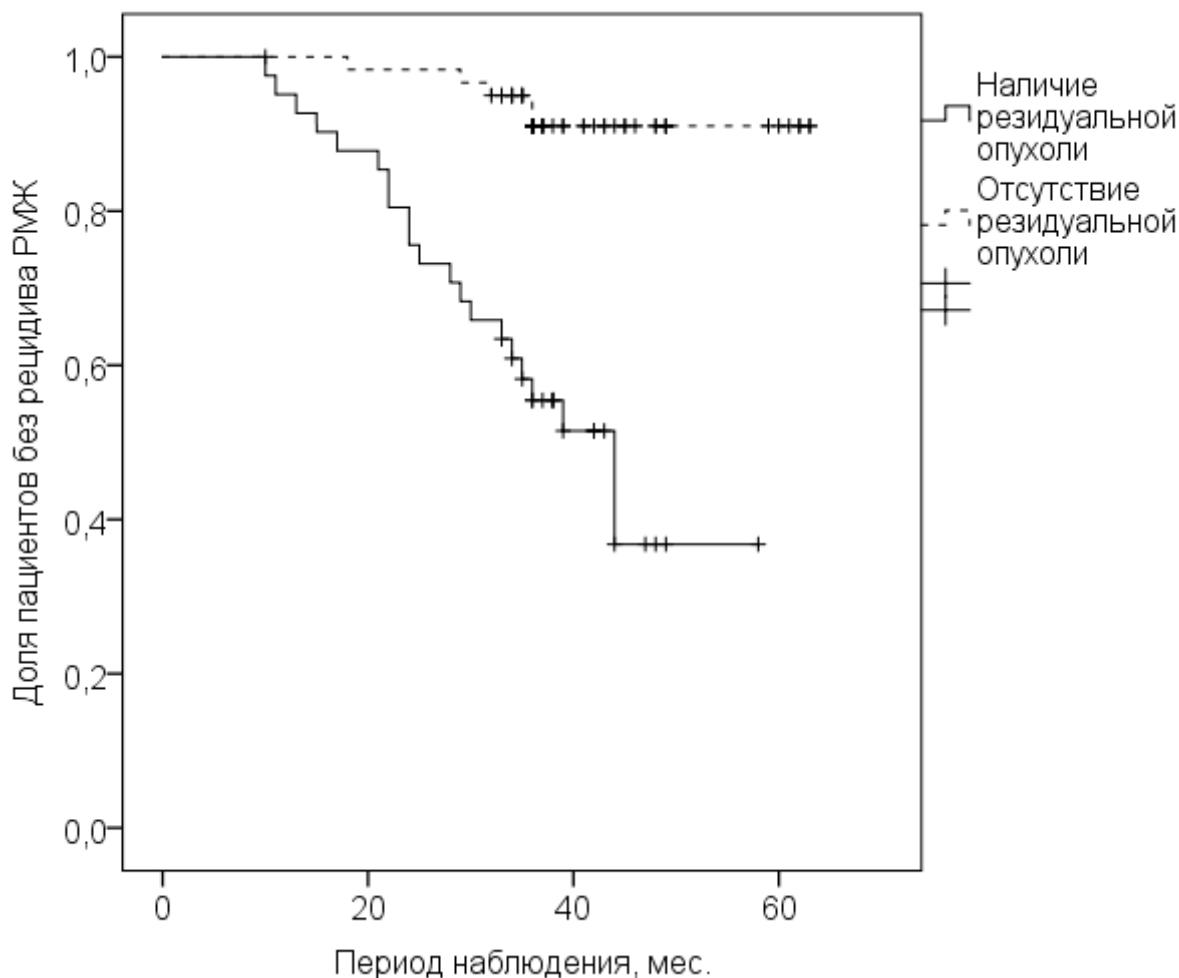


Рисунок 6 – Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости при трижды негативном РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

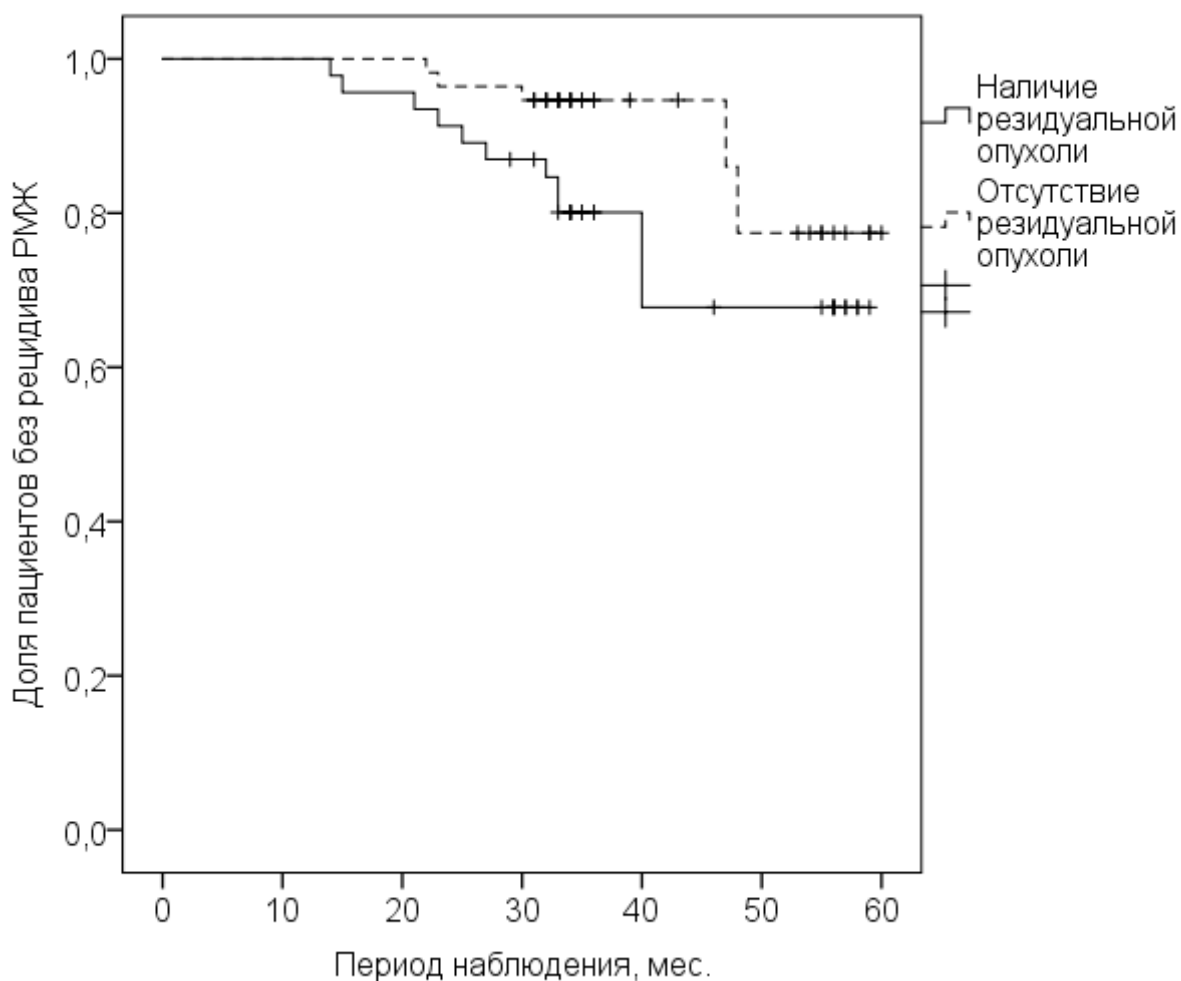


Рисунок 7 – Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости при HER2-позитивном РМЖ в зависимости наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

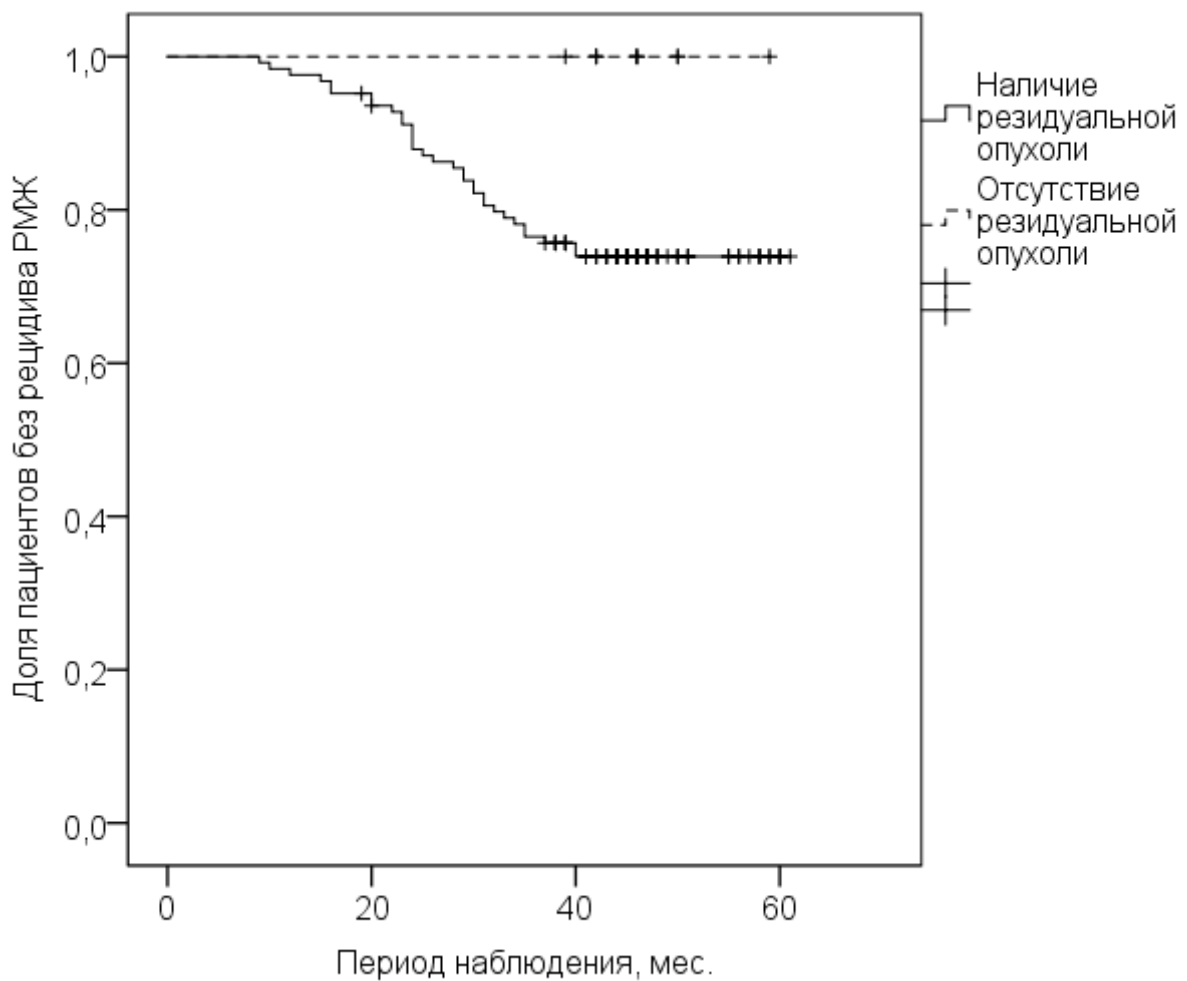


Рисунок 8 – Кривые дожития Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости при люминальном В (HER2-негативный) РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

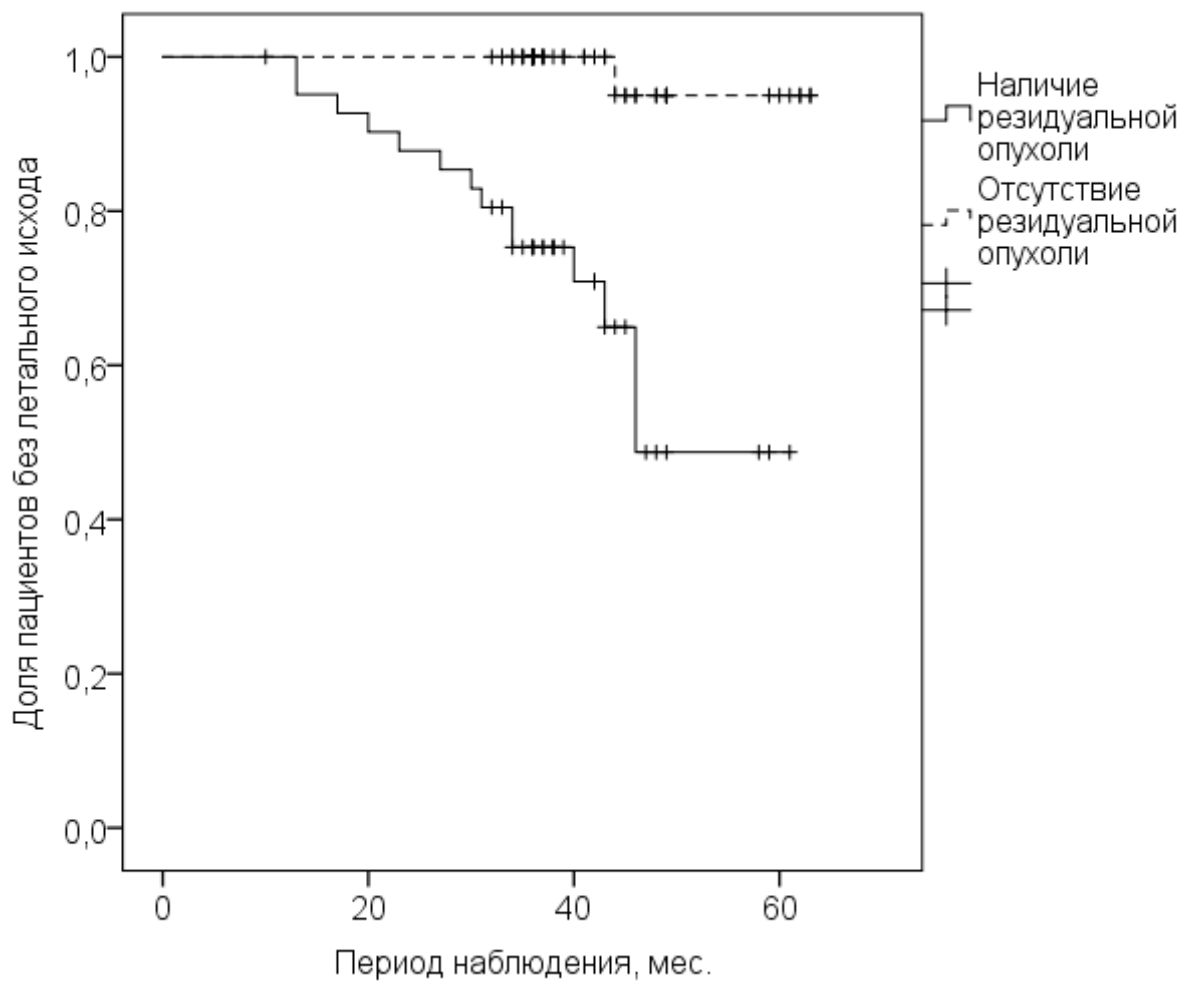


Рисунок 9 – Кривые дожития Каплана-Майера для общей выживаемости при трижды негативном РМЖ в зависимости наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

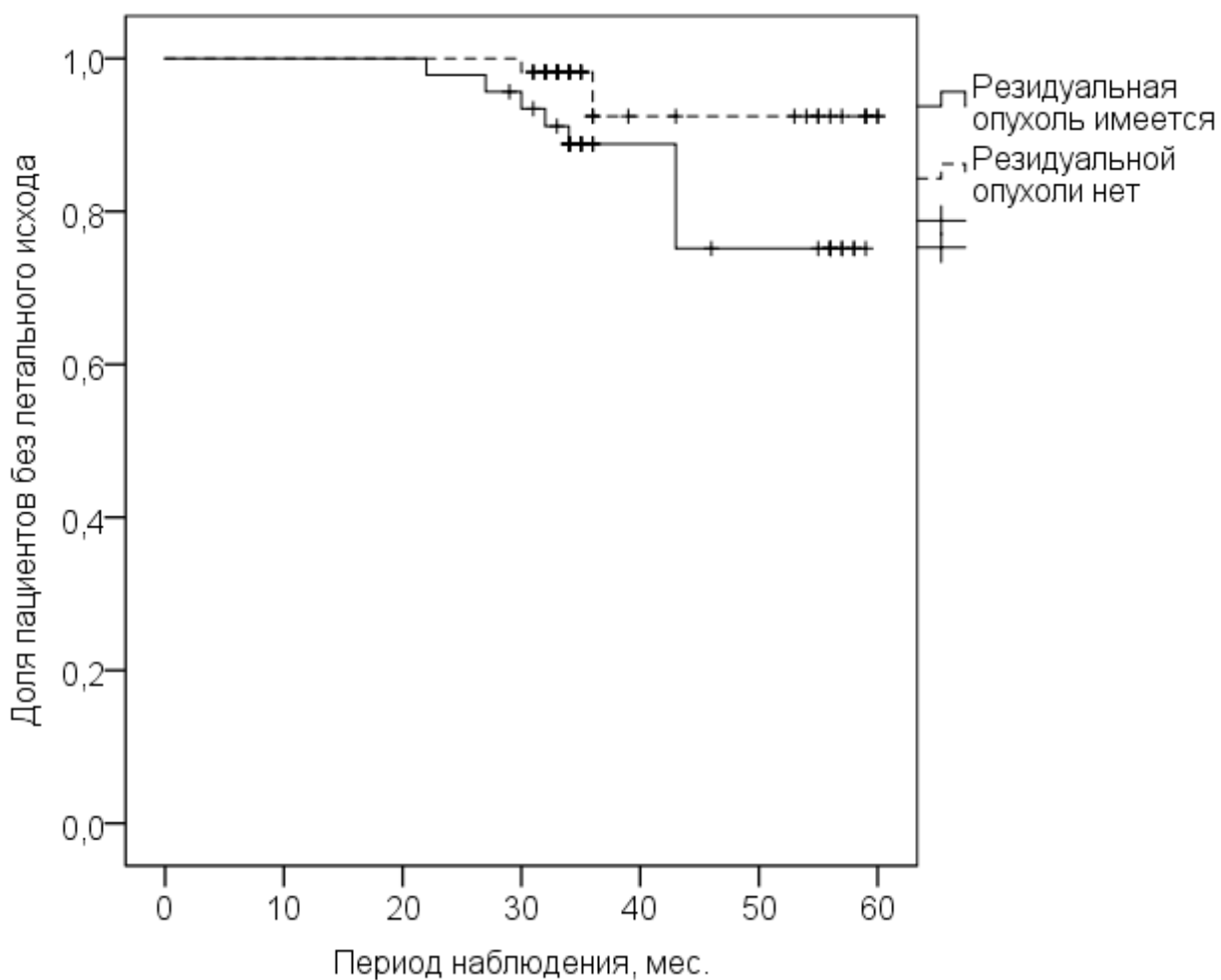


Рисунок 10 – Кривые дожития Каплана-Майера для общей выживаемости при HER2-положительном РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

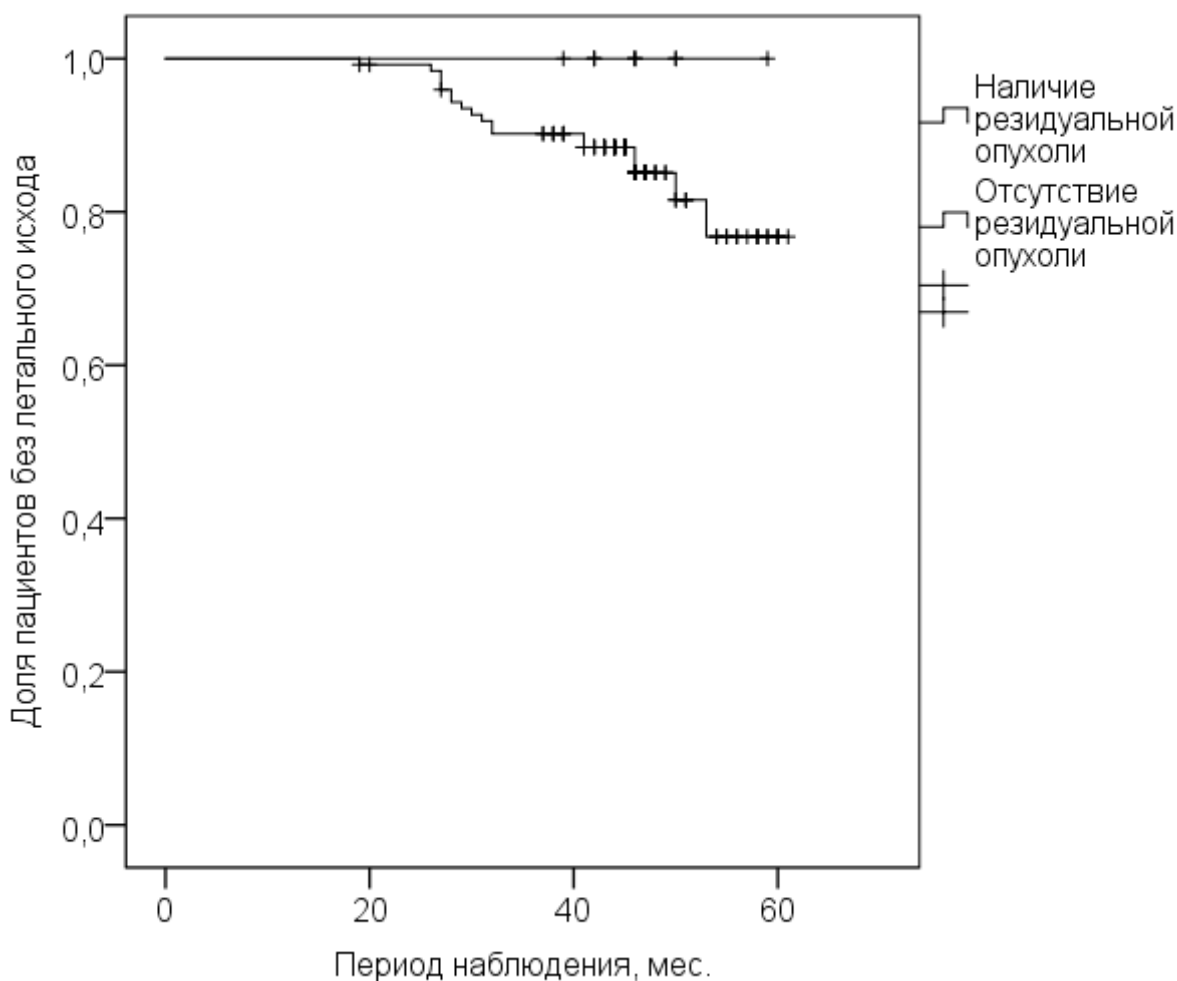


Рисунок 11 – Кривые дожития Каплана-Майера для общей выживаемости при люминальном В (HER2-негативный) РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия резидуальной опухоли (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи n=76 это пациенты, выпавшие из наблюдения: летальный исход наступил у 41 пациента, рецидив заболевания наступил у 30 пациентов, 5 пациентов переехали в другую страну).

Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера для различных подтипов РМЖ в отношении безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли представлены в таблице 29.

Как видно из представленных рисунков и таблицы, в зависимости от подтипа РМЖ сохранялась тенденция неблагоприятного исхода при наличии резидуальной опухоли по сравнению с ее отсутствием, различия между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием резидуальной опухоли были либо статистически значимы, либо близки к статистически значимым.

Таблица 29 – Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера для различных подтипов РМЖ для безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли

Подтип РМЖ	Выживаемость	Критерий сравнения	χ^2	p
Трижды негативный	Безрецидивная	Логранговый	25,102	<0,001
		Бреслоу	22,427	<0,001
		Tarone-Ware	23,633	<0,001
	Общая	Логранговый	20,702	<0,001
		Бреслоу	19,417	<0,001
		Tarone-Ware	20,639	<0,001
HER2-позитивный	Безрецидивная	Логранговый	3,493	0,062
		Бреслоу	4,508	0,034
		Tarone-Ware	4,345	0,037
	Общая	Логранговый	3,375	0,066
		Бреслоу	3,431	0,064
		Tarone-Ware	3,531	0,060
Люминальный В (HER2-негативный)	Безрецидивная	Логранговый	2,994	0,084
		Бреслоу	2,965	0,085
		Tarone-Ware	2,985	0,084
	Общая	Логранговый	1,621	0,203
		Бреслоу	1,434	0,231
		Tarone-Ware	1,542	0,214

3.5 Многомерный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адьюватного 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 неoadьювантной системной терапии представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Оценка связи между фактом наличия резидуальной опухоли и характеристиками опухолевого процесса после проведенной неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 адьювантной 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 31 и 32 соответственно.

Таблица 31 – 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					
Адьювантная 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					
Лучевая терапия						
Проводилась	0,818	0,375-1,785	0,614	0,722	0,318-1,639	0,436
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 32 – 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 (ФАС/АС х4-6; n=20)	0,224	0,056-0,889	0,033	0,455	0,111-1,781	0,252
Не проводилась	референтная категория					
Лучевая терапия						
Проводилась	0,696	0,252-1,922	0,484	0,393	0,125-1,236	0,110
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 являлся 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 (ФАС/АС 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 (монокимиотерапия 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 адъювантной терапии.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска рецидива и риска наступления летального исхода при HER2-позитивном РМЖ представлены в таблицах 33 и 34 соответственно.

Таблица 33 – 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					
Адъювантная эндокри- нотерапия						
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					
Лучевая терапия						
Проводилась	1,409	0,504-3,940	0,513	0,898	0,293-2,749	0,850
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 34 – 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
1	2	3	4	5	6	7
Резидуальная опу- холь						
Имеется	3,903	0,808-18,849	0,090	3,161	0,472-21,158	0,236
Отсутствует	референтная категория					

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7
Адьювантная эндокри- нотерапия						
АЭТ-1 (антиэстро- гены; 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					
Лучевая терапия						
Проводилась	1,789	0,436-7,338	0,419	1,141	0,229-5,679	0,872
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 РМЖ представлены в таблицах 35 и 36 соответственно.

Таблица 35 – 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	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7
Резидуальная опу- холь						
Имеется	23,011	0,096-5499,3	0,262	-	-	0,978
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная хи- миотерапия						
Не проводилась	референтная категория					

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5	6	7
АХТ-2 (FAC/AC x4-6; n=14)	0,426	0,058-3,149	0,403	0,332	0,044-2,483	0,283
АХТ-3 (капецитабин x6; n=10)	2,421	0,922-6,356	0,073	2,296	0,844-6,250	0,104
АХТ-4 (паклитаксел x12; 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					
Лучевая терапия						
Проводилась	0,658	0,312-1,391	0,273	0,546	0,248-1,204	0,134
Не проводилась	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 36 – 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	p	ОР _{скор.}	95% ДИ	p
Резидуальная опухоль						
Имеется	22,941	0,014-38672,0	0,409	-	-	0,983
Отсутствует	референтная категория					
Адьювантная химиотерапия						
Не проводилась	референтная категория					
АХТ-1 (FAC/AC x4-6; n=14)	1,078	0,139-8,388	0,943	0,963	0,119-7,776	0,972
АХТ-3 (капецитабин x6; n=10)	2,491	0,688-9,017	0,164	2,073	0,538-7,994	0,290
АХТ-4 (паклитаксел x12; n=29)	0,582	0,161-2,108	0,409	0,473	0,127-1,763	0,264
Адьювантная эндокринотерапия						

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6	7
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					
Лучевая терапия						
Проводилась	1,349	0,438-4,154	0,602	1,652	0,510-5,353	0,403
Не проводилась	референтная категория					
Возраст, лет (Me (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.

3.6 Анализ частоты рецидивирования заболевания в зависимости от вида хирургического лечения

Всем пациентам после неoadьювантного 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 таблицах 37 и 38 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 39).

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

Таблица 37 – 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 38 – Оценка частоты рецидивирования в зависимости от наличия резидуальной опухоли и типа операции

Резидуальная опухоль	Оперативное вмешательство	N (%)		χ^2	P
		Наличие рецидива	Отсутствие рецидива		
Наличие n=212 (62,5)	Мастэктомия n=166 (78,3)	55 (33,1)	111 (66,9)	3,146	0,076
	ОСО n=46 (21,7)	9 (19,6)	37 (80,4)		
Отсутствие n=127 (37,5)	Мастэктомия n=69 (54,3)	6 (8,7)	63 (91,3)	-	-
	ОСО n=58 (45,7)	4 (6,9)	54 (93,1)		

Как видно из таблицы 39, 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).

Таблица 39 – 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-положительный	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-положительный	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)		

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 40.

Таблица 40 – 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.

При медиане наблюдения в 41 месяц местный рецидив (в т.ч. местно-регионарный) был выявлен у 19 из 212 пациентов с резидуальной опухолью (9%) и у 6 из 127

(4,7%) пациентов с полным патоморфологическим регрессом опухоли (Miller-Payne 5, RCB-pCR).

Рецидив заболевания (включая местно-регионарный рецидив и отдаленные метастазы) при среднем периоде наблюдения в 41 месяц выявлен у 74 (21,8%) из 339 пациентов. Если рассматривать подробнее, то у пациентов с pCR рецидив заболевания возник в 10 случаях, что значительно ниже, чем в группе пациентов с основным неблагоприятным фактором- резидуальной опухолью. Наличие резидуальной опухоли влияет на прогноз независимо от максимального объема оперативного вмешательства. Данные представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Оценка частоты местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в зависимости от наличия резидуальной опухоли и типа операции

Резидуальная опухоль	Оперативное вмешательство	N (%)			χ^2	P
		Наличие местного рецидива	Наличие отдаленных метастазов	Отсутствие рецидива		
Наличие	Мастэктомия	16 (9,6)	39 (23,5)	111 (66,9)	3,193	0,203
	ОСО	3 (6,5)	6 (13,0)	37 (80,5)		
Отсутствие	Мастэктомия	5 (7,2)	1 (1,4)	63 (91,4)	3,432	0,180
	ОСО	1 (1,7)	3 (5,2)	54 (93,1)		

Таблица 42 – 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)		

Продолжение таблицы 42

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-позитивный 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 нега-

тивным 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.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная гетерогенная опухоль у женщин во всем мире. Это заболевание в свою очередь подразделяется на биологические подтипы: люминальный А и люминальный В (HER2-негативный или позитивный), базальноподобный (трижды негативный) и нелюминальный HER2-позитивный (HER-обогащенный).

Резидуальный рак молочной железы – определение, которое используется для остаточной опухоли в ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлах после проведенного противоопухолевого лекарственного лечения. В настоящее время, лечение пациентов как при первично операбельном, так и при местно-распространенном РМЖ, встречающимся у 20–25% пациентов, начинается с первичной неоадьювантной терапии [7, 27, 74]. В последние годы неоадьювантное лечение все чаще используется и при операбельных опухолях с целью увеличения возможностей выполнения органосохраняющих операций, а также для ускоренной оценки эффективности новых видов терапии.

У 40–60% пациентов с полным клиническим ответом на системную терапию при микроскопическом исследовании гистологических препаратов выявляется резидуальная инвазивная опухоль [27]. С другой стороны, приблизительно у 20% пациентов с частичным клиническим ответом после НСТ, при микроскопическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pCR). В рекомендациях по использованию критерия pCR для утверждения новых лекарственных препаратов FDA (США) определяет pCR как $ypT0/is\ ypN0$, что основывается на данных мета-анализа 12000 пациентов в котором обнаружено отсутствие различий в показателях выживаемости между группами $ypT0\ ypN0$ и $ypTis\ ypN0$ [27]. Полный патоморфологический ответ (pCR) считается многими, но не всеми, «суррогатным» маркером улучшения показателей выживаемости леченных пациентов [9].

Пациенты с остаточной опухолью после неoadьювантной химиотерапии подвержены большему риску рецидива заболевания в сравнении с теми, кто достиг полный патоморфологический регресс опухоли (pCR). До 2017 г. практически отсутствовали данные об эффективности дополнительной системной терапии помимо «стандартного» лечения, которая бы снижала риск рецидива у пациентов с остаточной резидуальной (опухолью). Даже у экспертов St.Gallen-2017 и ESMO 2017,2018 не было единого согласия относительно того, следует ли рутинно назначать адьювантную терапию всем пациентам с резидуальным заболеванием [25, 28].

Проведенное исследование позволило впервые в отечественной клинической онкологии исследовать проблему лечения пациентов с наличием резидуальной опухоли после лекарственного лечения. В действительности, резидуальная опухоль в молочной железе встречается на практике у большого числа пациентов, от 50 до 80% после проведенного лекарственного лечения. Лечение резидуального заболевания продолжит оставаться актуальной проблемой в поиске новых лечебных подходов у этой категории пациентов.

Основной целью работы стало изучение и улучшение результатов лечения резидуального рака молочной железы после неoadьювантной системной терапии.

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.

В исследовании были включены сведения о 339 пациентах, с первично операбельным и с местно-распространенным первично неоперабельным РМЖ которым проводилось лечение 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 гг. Возраст женщин составлял от 25 до 81 года, медиана возраста – 44 года (Q1 (минимальное значение) = 38 лет, Q2 (максимальное значение) = 57 лет).

Работа квалифицируется как проспективное и поперечное когортное исследование. Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неоадьювантного системного лечения (химиотерапия, таргетная терапия и эндокринологическая терапия) в зависимости от ИГХ-подтипа, хирургического вмешательства, ± лучевой терапии, адьювантной системной терапии и последующего динамического наблюдения.

В результате проведенного неоадьювантного системного лечения полный патоморфологический регресс опухоли (Miller-Payne 5 ст. или RCB0-I) достигнут у 61 из 102 пациентов с ТНРМЖ (59,8%). Соответственно у 41 пациента (40,2%) выявлено резидуальное заболевание. Чаще всего (в 62,5% случаев) резидуальное заболевание определялось у пациентов, получавших НСТ по схеме эрибулин 1,1 мг/м² 1 и 8 день +карбоплатин АUC6 1 день; 4 цикла. Реже всего (в 27% случаев) резидуальное заболевание встречалось у пациентов, получавших комплекс «паклитаксел+доксорубин+карбоплатин», 1 раз в 3 недели до 6 циклов.

В подгруппе пациентов, получавших паклитаксел+карбоплатин 1 р в 21 день до 4 циклов, резидуальная опухоль выявлена у 38,5% пациентов. Еще в одной подгруппе с ТНРМЖ, получавших антрациклины до 4 циклов с переходом на еженедельный паклитаксел x12, резидуальная опухоль выявлялась у 46,7% пациентов, (p=0.051).

В объединенной когорте пациентов с люминальным В и не люминальным HER2-позитивным РМЖ у 56 пациентов (55,0%) достигнут патоморфологический регресс 5-й степени по Miller-Payne. Резидуальное заболевание выявлено у 46 (45,0%) пациентов. При сравнении 2-х групп пациентов, получавших неоадьювантную терапию по схеме «FAC x6 или FEC x6 или FEC x4 плюс трастузумаб» в сравнении со схемой «AC x4→доцетаксел x4, плюс трастузумаб» резидуальное заболевание выявлено у 46,0% и 44,2%, соответственно (p>0.5). Включение в схему неоадьювантной

химиотерапии анти-HER препаратов (трастузумаба) уравнило шансы достичь полный патоморфологический регресс (54,0% против 55,8%, $p>0.5$).

У пациентов с люминальным В подтипом (вариант ER+/HER2-), получавших неoadъювантную эндокринотерапию (антиэстрогены или ингибиторы ароматазы), 5-я степень патоморфологического регресса (Miller-Payne) не достигнута ни разу. У получавших неoadъювантную химиотерапию (АС х4→паклитаксел х12; FАС х6), 5-я степень регресса достигнута у 10 из 99 случаев (10,1%) пациентов. У 89,8% пациентов выявлена резидуальная опухоль.

При втором варианте люминального В подтипа (ER+/HER2+) выраженный патоморфологический регресс (5 ст. по Miller-Payne) у 36 из 73 (50,7%) пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию “АС х4 или FАС х4→ таксаны плюс трастузумаб”. У остальной половины пациентов (49,3%) выявлена резидуальная опухоль.

Таким образом, у пациентов с люминальным В подтипом с коэкспрессией рецепторов стероидных гормонов и HER2+ добавление к неoadъювантной химиотерапии таргетной (анти-HER2) терапии увеличивает шанс достижения полного патоморфологического регресса по сравнению с одной химиотерапией, и соответственно, снижает частоту сохранения резидуальной (остаточной) опухоли с 89,8% до 48,5% ($p=0.034$).

Из 339 пациентов, включенных в исследование, 235 пациентов (69,5%) подверглись мастэктомии, 104 пациента (30,6%) органосохраняющему лечению. Среди 212 пациентов с резидуальной опухолью 166 пациентов (78,3%) подверглись мастэктомии, а 46 пациентов (21,7%) - ОСО. Среди 127 пациентов, достигших благодаря неoadъювантной системной терапии выраженный патоморфологический регресс опухоли 5-ю степень по Miller-Payne (или RCB I), 69 пациентов (54,3%) подверглись мастэктомии, а 58 пациентов (45,7%) - ОСО. Таким образом, частота выполнения органосохраняющих операций у пациентов, достигших частичного или полного клинического (сPR и сCR) и патоморфологического ответа опухоли (4-5-й степени по Miller-

Payne, или RCB 0–1) увеличивалась в два раза по сравнению с пациентами с наличием остаточной (резидуальной) опухоли (с 21,7% до 45,7%, $p=0.048$).

При медиане наблюдения в 41 месяц местный рецидив выявлен у 23 из 212 пациентов с резидуальной опухолью (10,8%) и у 5 из 127 (3,9%) пациентов с выраженным полным патоморфологическим регрессом опухоли (5 ст. Miller-Payne, RCB 0-I), ($p=0,046$). Рецидив заболевания (включая местно-регионарный рецидив и отдаленные метастазы) выявлен у 74 из 339 пациентов (21,8%); при среднем периоде наблюдения 41 месяц.

При этом, для всей изученной группы пациентов (безотносительно фенотипа и варианта неoadьювантного и адьювантного системного лечения) рецидив заболевания выявлен у 61 из 235 пациентов (26,0%), подвергшихся радикальной мастэктомии, и лишь у 13 из 104 пациентов (12,5%), подвергшихся органосохраняющему лечению ($p<0,05$). Эти отличия объясняются тем, что мастэктомии в основном выполнялись у пациентов с большим объемом резидуальной опухоли (RCB II–III, Miller-Payne 1–3 степени). В то время как органосохраняющее лечение выполнялось пациентам достигших полный или выраженный клинический и патоморфологический (сCR, сPR), (Miller-Payne 4–5 ст., RCB 0-I) регресс опухоли.

При достижении выраженного частичного или полного патоморфологического регресса (Miller-Payne 4–5 степени, RCB 0–1) риск рецидива заболевания в первые 3,5 года после операции относительно невелик (от 3,1% до 13,5%), и достоверно не отличается при различных фенотипах РМЖ. Совершенно другая ситуация, если эффект неoadьювантной терапии оказался минимальным, когда определялась остаточная инвазивная опухоль в молочной железе или в удаленных регионарных лимфоузлах. 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 подтипом. Таким образом, при ТНРМЖ в случаях, когда не удается достичь полного патоморфологического регресса опухоли и остается инвазивная карцинома в молочной железе или в регио-

нарных лимфоузлах, прогноз заболевания особенно отягощен, и риск рецидива заболевания (локальный и дистанционный) в два раза превышает показатели и частоту рецидива у пациентов с HER2-позитивным и люминальным В подтипами (51.2% против 23,9% и 25,6%; $p=0.02$).

При изучении отдаленных результатов лечения оказалось, что наличие резидуальной опухоли существенно ухудшает прогноз и показатели 3-летней безрецидивной выживаемости при всех подтипах, и особенно при ТНPMЖ (48,8% против 91,8%, $p=0.01$).

При достижении выраженного патоморфологического регресса (Miller-Payne 5, RCB 0-I) показатели 3-летней безрецидивной выживаемости при различных подтипах PMЖ достоверно не отличаются (91%–91,8%).

При коэкспрессии ER+ и HER2+ (люминальный «В» HER2+ подтип) все пациенты получали адъювантную анти-HER2 таргетную терапию до 1 года плюс эндокринотерапию до 5 лет. При этом адъювантный этап оказался таким же у пациентов, достигших на неоадъювантном этапе 5-ю степень регресса по Miller-Payne. С точки зрения долгосрочного прогноза главным фактором оказалось само достижение pCR или наоборот, наличие резидуальной опухоли при всех подтипах PMЖ. Дальнейшие исследования в неоадъювантном и постнеоадъювантном лечении с применением ингибиторов CDK 4/6 (палбоциклиб) и mTOR (эверолимус) покажут новые возможности преодоления резистентности к эндокринотерапии.

Как выше указывалось, 48 пациентов с ТНPMЖ и резидуальной опухолью получили после операции адъювантную химиотерапию (схему FAC/AC или капецитабин). 17 пациентов достигшие 5-ю степень регресса по Miller-Payne, имели резидуальную опухоль в удаленных лимфатических узлах. При использовании 1-й схемы (FAC x4 или AC x6) рецидив заболевания выявлен у 7 из 20 пациентов (35%). В группе пациентов, получавших адъювантное лечение капецитабином рецидив заболевания выявлен у 8 из 28 пациентов (28,6%, $p=0.05$). Использование указанных схем в принципе снижало риск рецидива заболевания в обеих группах (ОР 3,5 (ДИ 1,0–11,8) и ОР 3,2 95% (ДИ 1,1–9,8). Но при этом риск летального исхода в большей мере снижался

при использовании капецитабина, что и отражает более выраженную тенденцию к улучшению общей выживаемости. Под влиянием неоадьювантной терапии у части пациентов снижается не только стадия опухоли, но и клеточная плотность, индекс пролиферации Ki67, меняется экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), HER2. В нашей работе смена ИГХ-фенотипа опухоли наблюдалось в 3-19% случаев, в зависимости от подтипа. При этом, чаще происходит смена фенотипа в более благоприятную сторону (с экспрессией ER и PR, снижением Ki67), данные представлены в таблице 25. В нашем исследовании проводилась индивидуализация адьювантного лечения резидуального заболевания. При трансформации люминального В (HER2-) в люминальный А - адьювантная эндокринотерапия оставалась неизменной. При трансформации резидуальной опухоли в ТНPMЖ, проводилась адьювантная химиотерапия (схема AC или капецитабин), в случае появления рецепторов ER/PR у ТНPMЖ - 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.

В уже завершенных клинических испытаниях адьювантного лечения резидуальных опухолей (CREATE-X), оценивавших фторпиримидины (капецитабин) при HER2-негативных опухолях, или проект KATHERINE, испытывавший эффективность трастузумаба-эмтанзина (T-DM1), учитывался только первичный (до неоадьювантной терапии) фенотип PMЖ по материалу трепан-биопсии [73, 115].

Поэтому следующими шагами в поисках эффективных лекарственных средств должны быть широкие клинические испытания, учитывающие не только первичный (исходный) ИГХ фенотип, но и молекулярный подтип резидуальной опухоли, оказавшейся не чувствительной к первичной терапии.

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; $p=0,033$). 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; $p=0,023$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ТНPMЖ (ER-, PR-, HER2-) не достигших полный патоморфологический регресс опухоли после неoadьювантной химиотерапии, включавшей антрациклины, таксаны, карбоплатин, целесообразно назначение альтернативной химиотерапии препаратом капецитабин до 6 курсов.

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

3. При планировании и проведении адьювантной терапии следует учитывать возможность трансформации иммунофенотипа PMЖ 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 неоадьювантной 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. постнеоадьювантная 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 постнеоадьювантном периоде рекомендовалось продолжение адьювантной эндокринотерапии в течение 5 лет.

В 2019 г. в рекомендациях ESMO, ASCO и St.Gallen, были представлены обоснования постнеоадьювантной 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-положительном PMЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭТ – адъювантная эндокринотерапия

АХТ – адъювантная химиотерапия

ВБПЗ – выживаемость без прогрессирования заболевания

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимия

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

МЭ – мастэктомия

НСТ – неoadъювантная системная терапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОСО – органосохраняющая операция

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

РМЖ – рак молочной железы

ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ASCO – American Society of Clinical Oncology

BRCA – BReast Cancer gene

cCR – clinical complete response

ER – рецепторы эстрогена

ESMO – European Society for Medical Oncology

HER2 – Epidermal growth factor receptor

pCR – pathologic complete response

PR – рецепторы прогестерона

RCB – residual cancer burden

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «ДиасофтЮП», 2005. 608 с.
2. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. 2016. №6. С. 5–39.
3. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. 2016. №1. С. 7–23.
4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. 2016. №2. С. 5–28.
5. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. 2016. №4. С. 5–37.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.- илл. - 239 с.
7. Семиглазов В.В., Криворотько П. В., В.Ф. Семиглазов. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы: рук. Для врачей/ под ред. В.Ф.Семиглазова.- М.: МК, 2020. – 232 с.
8. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование. Под ред. проф. Семиглазова В.Ф., д. м. н. Семиглазова В.В.-Москва: СИМК, 2017.-272 с.
9. Семиглазов В.Ф., Криворотько П. В., Семиглазова Т.Ю. Рекомендации по лечению рака молочной железы. М.: Мегapolis, 2017. – 168 с.

10. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М. А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. №4. С. 5–26.

11. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. №5. С. 5–28.

12. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. №6. С. 5–27.

13. Aguilar-Mahecha A., Lafleur J., Pelmus M. The identification of challenges in tissue collection for biomarker studies: the Q-CROC-03 neoadjuvant breast cancer translational trial experience// *Mod Pathol*, 2017, vol. 30, - P.1567–1576.

14. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden// *BMC Cancer*, 2017, vol.17.-P. 888.

15. Balko J.M., Giltane J.M., Wang K. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets// *Cancer Discov*, 2014, vol.4, - P.232–245.

16. Battisti N.M.L, True V., Chaabouni N. Pathological complete response to neoadjuvant systemic therapy in 789 early and locally advanced breast cancer patients: The Royal Marsden experience// *Breast Cancer Res Treat*, 2020, vol.179(1), - P.101–111.

17. Bear H.D., Tang G., Rastogi P. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer// *N Engl J Med*, 2012, vol.366, - P.310–320.

18. Berry D.A., Cirrincione C., Henderson I.C. Estrogen-receptor status, and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer: JAMA, 2006.- vol.296. - P.1658-1667.

19. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIGNABCG collaboration. *Ann Oncol*, 2015, vol. 26. - P.1280-1291.
20. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, et al. Immunebased mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer// *Cell Death Differ*, 2014, vol.21, - P. 15–25.
21. Bray F, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
22. Burcombe R., Wilson G.D., Dowsett M. Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer// *Breast Cancer Res BCR*, 2006, vol.8. – P.31.
23. Cabrera-Galeana P, Muñoz-Montaña W, Lara-Medina F, et al. Ki67 changes identify worse outcomes in residual breast cancer tumors after neoadjuvant chemotherapy// *Oncologist*, 2018, vol.23. – P.670–678.
24. Cain H., Macpherson I.R., Beresford M., et al. Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice// *Clin Oncol*, 2017, vol.29. - P. 642–652.
25. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. Early breast cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // *Ann Oncol*, 2019, vol.30.- P.1194-1220.
26. Conte P., Schneeweiss A., Loibl S. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer// *Cancer*, 2020, vol.126 (13). - P. 3132–3139.
27. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014 vol. 384.- P.164-172.

28. Curigiliano G., Burstein H.J., Winer E.P. De-escalating, and Escalating Treatments for Early-Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017// *Ann Oncology*, 2017, vol. 28. – P.1700-1712.
29. Danforth D.N., Cowan K., Altemus R. Preoperative FLAC/granulocyte-colony-stimulating factor chemotherapy for stage II breast cancer: a prospective randomized trial// *Ann Surg Oncol*, 2003, vol.10. – P. 635–644.
30. Del Mastro L., De Placido S., Bruzzi P. Fluorouracil, and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial// *Lancet*, 2015, vol.385, - P.1863–1872.
31. Denduluri N., Chavez-MacGregor M., Telli M.L. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update// *J Clin Oncol*, 2018, vol.36. -P.2433–2443.
32. Denduluri N., Somerfield M.R., Eisen A. Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline// *J Clin Oncol*, 2016, vol. 34.-P.2416–2427.
33. Diaz-Botero S., Espinosa-Bravo M., Gonçalves V.R. Different prognostic implications of residual disease after neoadjuvant treatment: impact of Ki 67 and site of response// *Ann Surg Oncol*, 2016, vol.23. – P.3831–3837.
34. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial// *Lancet Oncol*, 2017, vol.18. – P.732–742.
35. Diocee R., LeVasseur N., Sun J. Impact of pathologic complete response on survival after neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer a population-based analysis// *J Clin Oncol*, 2019, vol.146(2). - P.529–536.

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

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

38. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics// *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2008, vol.100. - P.1380–1388.

39. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study// *Lancet Oncol* 2015, vol.16. – P. 25–35.

40. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer// *N Engl J Med*, 2016, vol.375. – P. 1925–1936.

41. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer// *N Engl J Med*, 2016, 375, vol.36. – P.1925–1936.

42. Gajdos C., Tartter P.I., Estabrook A. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer// *J Surg Oncol*, 2002, vol. 80, - P. 4–11.

43. Gazet J.C., Ford H.T., Gray R. Estrogenreceptor- directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy// *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2001, vol.12. – P. 685–691.

44. Geyer C., Kaufman B., Tutt A., Garber J. A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive

Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy// ClinicalTrials.gov: NCT02032823, 2014.

45. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable breast cancer// J Clin Oncol, 2009, vol.27. – P.2474–2481.

46. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, openlabel, phase 2 randomised trial// Lancet Oncol, 2016, vol.17, - P. 791–800.

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

48. Goetz M.P., Suman V.J., Reid J.M. First-in-human phase I study of the tamoxifen metabolite Z-Endoxifen in women with endocrine-refractory metastatic breast cancer// J Clin Oncol, 2017, vol. 35. – P.3391–3400.

49. Goetz M.P., Toi M., Campone M. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer// J Clin Oncol, 2017, vol.35. – P. 3638–3646.

50. Gonzalez-Angulo A.M., Lei X., Alvarez R.H. Phase II randomized study of ixabepilone versus observation in patients with significant residual disease after neoadjuvant systemic therapy for HER2-Negative breast cancer// Clin Breast Cancer, 2015, vol. 15.- P.325–331.

51. Gunter von Minckwitz. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis// Lancet, 2014, vol.384. - P.164–172.

52. Gunter von Minckwitz. Phase III Study Evaluating Palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in Patients with Hormone-receptor-positive,

HER2-normal Primary Breast Cancer With High Relapse Risk After Neoadjuvant Chemotherapy "PENELopeB"// ClinicalTrials.gov: NCT01864746, 2018.

53. Hamy A.S., Lam G.T., Laas E. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma//Breast Cancer Res Treat, 2018, vol.169.- P.295–304.

54. Harbeck N., Gluz O., Christgen M. De-Escalation strategies in human epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-positive early Breast Cancer (BC): final analysis of the West German study group adjuvant dynamic markeradjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptorpositive phase II randomized trial—efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without Endocrine Therapy (ET) versus trastuzumab plus ET// J Clin Oncol, 2017, vol.35. – P.3046–3054.

55. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer// N Engl J Med, 2016, vol.375. – P.1738–1748.

56. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer// Ann Oncol, 2018, vol.29. – P. 1541–1547.

57. Jeruss J.S., Mittendorf E.A., Tucker S.L. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy// J Clin Oncol, 2008, vol.26. – P. 246–252.

58. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Huovinen R. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer: the randomized clinical FinXX Trial// JAMA Oncol, 2017, vol.3, - P. 793–800.

59. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer// Breast Cancer Res Treat, 2009, vol.116. – P.53–68.

60. Klintman M., Buus R., Cheang M.C.U. Changes in expression of genes representing key biologic processes after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, and prognostic implications in residual disease// *Clin Cancer Res*, 2016, vol.22, - P. 2405–2416.
61. Koboldt D.C., Fulton R.S., McLellan M.D. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors// *Nature*, 2012, vol.490. – P.61–70.
62. Kuerer H.M., Raquel F.D. Breast Cancer Clinical Trials: Past half century moving forward advancing patient outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, 2016, vol. 23. – P.3145-3152.
63. Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival// *J Pathol*, 2011, vol.224, - P. 389–400.
64. Law M.E., Corsino P.E., Narayan S. Cyclindependent kinase inhibitors as anti-cancer therapeutics//*Mol Pharmacol*, 2015, vol.88. – P. 846–852.
65. Lee A.H.S., Pinder S.E., Macmillan R.D. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma// *Eur J Cancer*, 2006, vol.42. – P. 357–362.
66. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation// *N Engl J Med*, 2018, vol. 379. P.753–763.
67. Liu Y.L., Saraf A., Lee S.M. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy// *Breast Cancer Res Treat*, 2016, vol.157. – P.555–564.
68. Magbanua M.J.M., Wolf D.M., Yau C. Serial expression analysis of breast tumors during neoadjuvant chemotherapy reveals changes in cell cycle and immune pathways associated with recurrence and response// *Breast Cancer Res BCR*, 2015, vol.17, - P 73–73.
69. Malumbres M., Harlow E., Hunt T. Cyclindependent kinases: a family portrait// *Nat Cell Biol*, 2009, vol.11. – P. 1275–1276.
70. Martín M. Efficacy results from CIBOMA/2004-01_GEICAM/2003-11 study: a randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer// <https://www.abstracts2view.com/sabcs18/view>.

71. Martin M., Holmes F.A., Ejlerlsen B. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial// *Lancet Oncol*, 2017, vol.18. -P.1688–1700.
72. Martín M., Ruiz Simón A., Ruiz Borrego M. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: results from the GEICAM/2003-10 study// *J Clin Oncol*, 2015, vol.33, - P. 3788–3795.
73. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. Adjuvant capecitabine for breast cancer after pre-operative chemotherapy// *N Engl J Med*, 2017, vol.376. – P.2147–2159.
74. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis // *J Natl Cancer Inst*, 2005, vol. 97. – P. 188-194.
75. Mauriac L., MacGrogan G., Avril A. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS)// *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 1999, vol.10. – P. 47–52.
76. Mieog J.S., van der Hage J.A. and van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer// *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, vol.2.
77. Miller K., Tong Y., Jones D.R. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group// *J Clin Oncol*, 2015, vol.33. -P.1082.
78. Miller K., Tong Y., Jones D.R. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146// *J Clin Oncol*, 2015, vol. 33.-P.1082–1082.
79. Montagna E., Bagnardi V., Viale G. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumor and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy// *Ann Oncol*, 2015, vol.26. – P.307–313.
80. Morgan C., Stringfellow T.D., Rolph R. Neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Does response in the breast predict axillary node response? // *Eur J Surg Oncol*,2020, vol.46, - P.522–526.

81. Nanda R., Chow L.Q.M., Dees E.C. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study// *J Clin Oncol*, 2016, vol.34. – P.2460–2467.
82. Natori A., Ethier J.L., Amir E., et al. Capecitabine in early breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials// *Eur J Cancer*, 2017, vol. 77.- P.40–47.
83. NBRST Investigators Group, Beitsch P., Whitworth P. Genomic impact of neoadjuvant therapy on breast cancer: incomplete response is associated with altered diagnostic gene signatures// *Ann Surg Oncol*, 2016, vol.23, - P 3317–3323.
84. O'Donnell P.H. and Dolan M.E. Cancer pharmacoethnicity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy// *Clin Cancer Res*, 2009, vol.15.- P. 4806–4814.
85. O'Halloran N., McVeigh T., Martin J. Neoadjuvant chemoradiation and breast reconstruction: the potential for improved outcomes in the treatment of breast cancer// *Ir J Med Sci*, Epub ahead of print, 14 June 2018.
86. Oakman, C. Management of triple negative breast cancer / C. Oakman, G. Viale, A. Di Leo // *Breast*. – 2010. – Vol. 19(5). – P. 312-321.
87. Pelekanou V., Carvajal-Hausdorf D.E., Altan M. Effect of neoadjuvant chemotherapy on tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in breast cancer and its clinical significance// *Breast Cancer Res*, 2017, vol.19.-P. 91.
88. Peto R. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparisons Between polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in randomized women in 123 randomised trials, *Lancet*, 2012.- vol. 379. - P.432-444.
89. Pinard C., Debled M., Ben Rejeb H. Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy// *Breast Cancer Res Treat*, 2020, vol.179(1). – P. 11–23.
90. Prihantono P., Hatta M., Binekada C. Ki-67 Expression by immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction as predictor of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer// *J Oncol*, 2017: 6209849.

91. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol*, 2015, vol. 28. - P.1185-1201.
92. Pusztai L., Szekely B., Hatzis C. Is Complete Response the Answer? *Ann Oncol*. 2017, vol. 28. – P. 1681-1683.
93. Rakha E.A., Martin S., Lee A.H.S. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma: vascular invasion in breast cancer// *Cancer*, 2012, vol.118. – P.3670–3680.
94. Reinisch M., Ataseven B. and Kümmel S. Neoadjuvant dose-dense and dose-intensified chemotherapy in breast cancer - review of the literature// *Breast Care*, 2016, vol.11, - P.13–20.
95. Robson M., Im S.A., Senkus E. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation// *N Engl J Med*, 2017, vol. 377. - P.523–533.
96. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)// *Lancet*, 2017, vol. 390, - P.1853–1862.
97. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracyclinecontaining and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)// *Ann Oncol*, 2013, vol. 24. – P. 2278–2284.
98. Scholl S.M., Asselain B., Palangie T. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer// *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990, 1991, vol.27. – P. 1668–1671.
99. Scholzen T. and Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown// *J Cell Physiol*, 2000, vol.182. - P. 311–322.
100. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer// *Cancer*, 2007, vol.110(2), - P. 244-254.

101. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer // *Ann Oncol*, 1994, vol. 5. – P.591-595.
102. Sheri A, Smith I.E., Johnston S.R. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy// *Ann Oncol*, 2015, vol.26. – P.75–80.
103. Sinn H.P., Schneeweiss A., Keller M. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer// *BMC Cancer*, 2017, vol.17. – P. 124.
104. Slamon D.J., Neven P., Chia S. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor–positive, human epidermal growth factor Receptor 2–Negative advanced breast cancer: MONALEESA-3// *J Clin Oncol*, 2018, vol.36. – P. 2465–2472.
105. Sledge G.W., Toi M., Neven P. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2–advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy// *J Clin Oncol*, 2017, vol.35. - P. 2875–2884.
106. Sobecki M., Mrouj K., Colinge J. Cell- Cycle regulation accounts for variability in Ki-67 expression levels// *Cancer Res*, 2017, vol.77. - P. 2722–2734.
107. Symmans F., Wei C., Gould Rebekah. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*, 2017, vol.35. N10 - P.1049-1060.
108. Stankowski-Drengler T.J., Schumacher J.R., Hanlon B. Outcomes for patients with residual stage II/III breast cancer following neoadjuvant chemotherapy (AFT-01)// *Ann Surg Oncol*, 2020, vol. 27(3). - P.637-644.
109. Tang L.H., Gonen M., Hedvat C. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods// *Am J Surg Pathol* 2012, vol.36. - P. 1761–1770.

110. Taucher S., Steger G.G., Jakesz R., et al. The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients—results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07)// *Breast Cancer Res Treat*, 2008, vol.112. – P. 309–316.

111. Thomas E., Holmes F.A., Smith T.L. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial// *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22.-P.2294–2302.

112. Traina T.A., Miller K., Yardley D.A. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer// *J Clin Oncol*, 2018, vol.36. – P.884–890.

113. Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A. Nab-paclitaxel versus solventbased paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, vol. 17.- P. 345-356.

114. van der Hage J.A., van de Velde C.J.H, Julien J.P. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–4237.

115. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-Positive breast cancer// *N Engl J Med*, Epub ahead of print 5 December 2018.

116. von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. Capecitabine in addition to anthracycline and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study// *J Clin Oncol*, 2010; vol.28, - P.2015–2023.

117. Von Minckwitz G., Rezai M., Tesch H. Zoledronate for patients with invasive residual disease after anthracyclines-taxanebased chemotherapy for early breast cancer – The phase III NeoAdjuvant Trial Add-oN (NaTaN) study (GBG 36/ABCSG 29)//*Eur J Cancer*, 2016, vol.64.-P.12–21.

118. Von Minckwitz G., Schmitt W.D., Loibl S. et al. Ki67 Measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer// *Clin Cancer Res*, 2013, vol.19. – P.4521–4531.
119. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. Definition, and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2012, vol.30.- P.1796-1804.
120. Wolmark N., Wang J., Mamounas E., Bryant J., Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients with Operable Breast Cancer: Nine- Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18//*JNCI Monogr*, 2001, vol.30. – P. 96–102.
121. Yamazaki N., Wada N., Yamauchi C. High expression of post-treatment Ki-67 status is a risk factor for locoregional recurrence following breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy// *Eur J Surg Oncol EJSO*, 2015, vol.41. - P.617–624.
122. Yoshioka T., Hosoda M., Yamamoto M. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer//*Breast Cancer*, 2015, vol.22. – P.185–191.
123. Yu K-D., Zhu R., Zhan M. Identification of prognosis-relevant subgroups in patients with chemoresistant triple-negative breast cancer// *Clin Cancer Res*, 2013, vol.19, -P. 2723–2733.
124. Zhang Z.C., Xu Q.N., Lin S.L., Capecitabine in combination with standard (Neo)adjuvant regimens in early breast cancer: survival outcome from a meta-analysis of randomized controlled trials// *PLoS One*, 2016, vol.11.
125. Zielinski C., Gralow J., and Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified, or confirmed? // *Ann Oncol*, 2010, vol.21.-P. 2145–2152.