

# Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадьювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы

О.А.Павликова<sup>✉1</sup>, И.В.Колядина<sup>1,2</sup>, Д.В.Комов<sup>2</sup>, Я.В.Вишневецкая<sup>2</sup>, И.В.Поддубная<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

<sup>✉</sup>pavlikova.olga@mail.ru

**Цель исследования** – определить факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза (pCR) при неоадьювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Проанализирована частота достижения pCR при различных клинических факторах и биологических характеристиках карцином у 164 пациенток (24–76 лет; медиана возраста – 47 лет), получивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им Н.Н.Блохина» в период с 2004 по 2016 г.

**Результаты.** Факторами-предикторами достижения pCR при первично-операбельном РМЖ являлись гормононегативный статус опухоли, наличие гиперэкспрессии (или амплификации) HER2, высокий уровень Ki-67 и G3 степень дифференцировки опухоли ( $p < 0,05$ ). Крайне низкая частота pCR отмечена для больных с люминальным HER2-негативным раком (0% – для люминального А и 10,7% – для люминального В подтипа); наибольшая частота pCR зарегистрирована при нелюминальных HER2+ карциномах (50%), при люминальных HER2+ опухолях (38,1%) и для больных с тройным негативным раком (34,5%),  $p = 0,003$ . Частота достижения pCR зависела от режима неоадьювантной химиотерапии: 71,4% pCR отмечено при применении последовательных режимов антрациклинов, таксанов и платины, 58,3% – при химиотерапии таксанами и платиной, 51,7% – при химиотерапии антрациклинами и таксанами,  $p = 0,001$ . При проведении неоадьювантной химиотерапии с трастузумабом при HER2+ РМЖ доля pCR достигла 71,4%,  $p = 0,001$ .

**Выводы.** Оптимально назначение неоадьювантной химиотерапии при первично-операбельном РМЖ больным с HER2+ карциномами (при условии применения трастузумаба) и при тройном негативном РМЖ. Неоадьювантная химиотерапия люминального HER2-негативного РМЖ ассоциируется с крайне низкой частотой достижения pCR, что делает ее нецелесообразной в данной когорте больных.

**Ключевые слова:** предоперационная/неоадьювантная лекарственная терапия, первично-операбельный рак молочной железы, полный лекарственный патоморфоз (pCR), факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза, биологический подтип рака молочной железы.

**Для цитирования:** Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадьювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 24–29.

## Original article

## Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer

O.A.Pavlikova<sup>✉1</sup>, I.V.Kolyadina<sup>1,2</sup>, D.V.Komov<sup>2</sup>, Ya.V.Vishnevskaya<sup>2</sup>, I.V.Poddubnaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

<sup>✉</sup>pavlikova.olga@mail.ru

### Abstract

**Objective.** To study the predictive factors of achievement pathological complete response (pCR) at neoadjuvant chemotherapy primary operable breast cancer.

**Materials and methods.** Analyze of the rate of pCR after neoadjuvant systemic therapy in different clinical factors and biological characteristics was made for 164 patients (24–76 years; median – 47 years) treated in RCRC from 2004 to 2016.

**Results.** Predictive factors for high rate of pCR after neoadjuvant systemic therapy in primary operable breast cancer were hormone negative status, HER2-overexpression, Ki-67 $\geq$ 20% and Grade 3 of tumors,  $p < 0.05$ . Extremely low frequency of pCR was observed for HER2- negative luminal cancer (0% – for luminal A and 10.7% – for luminal B subtype); the highest rate of pCR was seen in HER2+ breast carcinomas (50% – non luminal; 38.1% – luminal) and in patients with triple-negative cancers (34.5%),  $p = 0.003$ . The rate of pCR depends from type of neoadjuvant chemotherapy: the highest rate pCR (71.4%) was seen in serial combination anthracycline → taxanes

and platinum regimes; 58.3% – in taxanes and platinum combination; 51.7% – in anthracycline and taxanes combination,  $p=0.001$ . Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2 + breast cancer reached the highest pCR (71.4%),  $p=0.001$ .

**Conclusions.** The optimal assignments of neoadjuvant chemotherapy in primary operable breast cancer are the patients with HER2+ carcinomas (at adding trastuzumab) and triple negative breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy in luminal HER2-negative breast cancer is associated with very low rate of pCR, which makes it inappropriate in this cohort of patients.

**Key words:** preoperative/neoadjuvant systemic therapy, primary operable breast cancer, pathological complete response (pCR), predictive factors of achievement pathological complete response, biological subtype breast cancer.

**For citation:** Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 24–29.

В последние годы в онкологическом научном мире активно обсуждается вопрос о целесообразности проведения неoadъювантной (предоперационной) системной терапии при первично-операбельных стадиях рака молочной железы (PMЖ) [1, 2]. Термин «неoadъювантная терапия» подразумевает проведение системной терапии (химиотерапии, эндокринотерапии, анти-HER2-терапии) перед радикальным хирургическим вмешательством [1]. В отличие от местнораспространенного PMЖ, при котором лишь после эффективной индукционной системной терапии может быть выполнен хирургический этап лечения, для пациенток с первично-операбельными стадиями (T1-3N0-1) возможен оба подхода: радикальная операция с последующим адъювантным лечением и неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) с последующим радикальным хирургическим лечением [1]. Проведение лекарственной терапии в качестве иницирующего этапа при первично-операбельном PMЖ позволяет улучшить эстетические результаты лечения (увеличить долю органосохраняющих операций), оценить ответ опухоли на проведенное лечение, улучшить показатели отдаленной выживаемости в случае достижения полного регресса карциномы [3–5].

С внедрением неoadъювантного лекарственного подхода в лечении злокачественных опухолей появилось понятие лечебный (лекарственный) патоморфоз – морфологические изменения в опухоли под воздействием лекарственного лечения [6, 7]. Эффективность предоперационной системной терапии определяется субъективными, объективными и морфологическими данными. Субъективный клинический ответ оценивается физикально (пальпаторно), объективный клинический ответ включает ответ опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлов на проводимое лекарственное лечение посредством инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, маммография, магнитно-резонансная томография молочных желез). Однако самым важным является морфологический ответ опухоли на проводимое лекарственное лечение, который определяется при исследовании операционного или биопсийного материала [7, 8].

Существуют различные системы оценки лечебного патоморфоза; в нашей стране в клинической практике наиболее часто используются шкалы оценки лекарственного патоморфоза, предложенные еще в 1972 г. Г.А.Лавниковой и в 1977 г. Е.Ф.Лушниковым [9, 10]. В настоящее время наиболее объективной признана система RCB (Residual Cancer Burden – «ложе остаточной опухоли»), которая подразумевает использование расчетного индекса, по величине которого судят о прогнозе, при этом полному лекарственному патоморфозу (pCR) соответствует нулевое значение индекса и отсутствие регионарных метастазов. Для подсчета используется онлайн-калькулятор ([www.mdanderson.org/breastcancer\\_rcb](http://www.mdanderson.org/breastcancer_rcb)), который позволяет определить риск отдаленного метастазирования для каждой больной [9, 11–15].

В 2014 г. US Food and Drug Administration (FDA) опубликовали результаты метаанализа CTNeoBC (Clinical Trials of Neoadjuvant treatment of Breast Cancer), посвященного оценке частоты достижения pCR опухоли на неoadъювантное лечение и его влияния на показатели выживаемости [16] (рис. 1). В метаанализ CTNeoBC объединены 12 рандомизированных исследований (NSABP, EORTC и др.), включающие 11 955 больных первично-операбельным и местнораспространенным PMЖ с проведенным неoadъювантным лечением. Авторы проанализировали частоту достижения pCR при

различных биологических подтипах PMЖ и влияние достигнутого ответа на показатели отдаленной выживаемости. Результаты данного метаанализа показали существенные различия в частоте достижения pCR при различных биологических подтипах PMЖ. Так, достижение pCR чаще отмечено при нелюминальных HER2+ PMЖ при включении трастузумаба в неoadъювантные режимы (в 50% случаев), в то время как при отсутствии анти-HER2-терапии частота достижения pCR составила 31%. Следующими по частоте достижения pCR были опухоли с тройным негативным фенотипом, при которых полный регресс после НАХТ составил 34%. У больных люминальным В HER2+ PMЖ при применении химиотерапии с трастузумабом частота достижения pCR была значимо выше, чем при отсутствии трастузумаба (30 против 18% соответственно). Реже частота достижения pCR наблюдалась при люминальных HER2-негативных А и В карциномах: 16 и 7% соответственно. Таким образом, авторами доказано, что частота достижения pCR зависит от биологического подтипа PMЖ, степени дифференцировки опухоли и адекватно подобранного режима лечения [16, 17].

Для российской популяции женщин частота достижения pCR после предоперационной системной терапии первично-операбельного PMЖ недостаточно изучена; при этом поиск маркеров-предикторов потенциально высокого ответа опухоли играет важную роль в индивидуализации лечения, что и послужило основанием для проведения данного научного исследования.

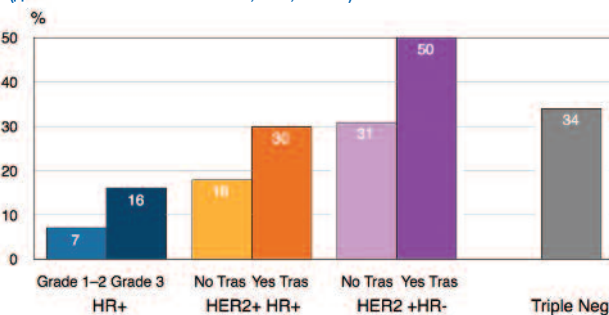
### Цель исследования

Изучить частоту достижения pCR при различных биологических подтипах и определить факторы-предикторы высокого ответа опухоли на проводимое неoadъювантное лечение при первично-операбельном PMЖ.

### Материалы и методы

В исследование включены 164 пациентки со стадией заболевания T1-3N0-1M0 PMЖ, получивших лечение в ФГБУ «РОИЦ им Н.Н. Блохина» в период с 2004 по 2016 г. Возраст пациенток, включенных в исследование, составил 24–76 лет (медиана – 47 лет). Распределение гистологического типа опухолей было следующим: преобладал инфильтративный рак неспецифического типа – 130 (89,7%) случаев, реже встречался дольковый рак – 8 (5,5%) случаев, смешанный

Рис. 1. Частота достижения pCR при различных биологических подтипах PMЖ (данные метаанализа CTNeoBC, FDA, 2014 г.).



Примечание. Grade – степень злокачественности, no Tras – без трастузумаба, yes Tras – с трастузумабом, HR+ – гормонорезистентный подтип, HER2+ HR+ – люминальный HER2+ подтип, HER2+ HR- – нелюминальный HER2+ подтип, Triple Neg – тройной негативный подтип.

Таблица 1. Взаимосвязь клинических и морфологических факторов со степенью морфологического ответа опухоли на НАХТ						
Фактор	Число больных, n (%)	Степень патоморфоза по Г.А.Лавниковой				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Возраст больных, лет</b>						
Менее 45	68 (41,5%)	3,4%	27,1%	32,2%	13,6%	23,7%
45–59	71 (43,3%)	8,6%	36,1%	19%	13,8%	22,4%
60 и более	25 (15,2%)	4,3%	34,8%	17,4%	21,7%	21,7%
Достоверность, p		0,667				
<b>Менструальный статус</b>						
Менопауза	53 (32,5%)	2,2%	39,1%	15,2%	19,6%	23,9%
Пременопауза	97 (59,5%)	6,1%	29,3%	30,5%	12,2%	22%
Перименопауза	13 (8%)	16,7%	25%	16,7%	16,7%	25%
Достоверность, p		0,346				
<b>Стадия РМЖ</b>						
IIA	37 (22,6%)	10%	46,73%	23,3%	6,7%	13,3%
IIB	79 (48,2%)	5,8%	29%	18,8%	15,9%	30,4%
IIIA	48 (29,3%)	2,4%	26,8%	34,1%	19,5%	17,1%
Достоверность, p		0,139				
<b>Локализация опухоли</b>						
Центральный отдел	8 (5,3%)	0	25%	12,5%	50%	12,5%
Внутренние квадранты	35 (23,3%)	6,5%	38,7%	22,6%	6,5%	25,8%
Наружные квадранты	96 (64%)	7,1%	34,1%	24,7%	12,9%	21,2%
Мультицентричный РМЖ	11 (7,3%)	0	0	37,5%	12,5%	50%
Достоверность, p		0,135				
<b>Размер опухоли (T)</b>						
T1	5 (3%)	0	80%	20%	0	0
T2	99 (60,4%)	7,2%	32,5%	19,3%	14,5%	26,5%
T3	60 (36,6%)	3,8%	26,9%	32,7%	17,3%	19,2%
Достоверность, p		0,249				
<b>Статус лимфоузлов (N)</b>						
N0	41 (25%)	11,1%	36,1%	25%	8,3%	19,4%
N1	123 (75%)	3,8%	30,8%	24%	17,3%	24%
Достоверность, p		0,355				
<b>Мультицентричность</b>						
Нет	153 (93,3%)	6,2%	33,1%	25,4%	12,3%	23,1%
Есть	11 (6,7%)	0	20%	10%	50%	20%
Достоверность, p		0,170				
<b>Гистологический тип</b>						
Протоковый рак	130 (89,7%)	7%	29,6%	22,6%	17,4%	23,5%
Дольковый рак	8 (5,5%)	0	25%	37,5%	0	37,5%
Смешанный рак	1 (0,7%)	0	100%	0	0	0
Другие (редкие)	6 (4,3%)	0	25%	50%	0	25%
Достоверность, p		0,676				
<b>Степень анаплазии (G)</b>						
G1	6 (5,8%)	0	100%	0	0	0
G2	69 (67%)	3,4%	27,1%	23,7%	20,3%	25,4%
G3	28 (27,2%)	4,2%	12,5	33,3%	8,3%	45,8%
Достоверность, p		0,012				
<b>Статус ER</b>						
ER-	57 (40,4%)	7,8%	19,6%	17,6%	17,6%	37,3%
ER+	84 (59,6%)	5,6%	33,3%	29,2%	15,3%	16,7%
Достоверность, p		0,025				

рак и другие типы РМЖ отмечены всего у 7 (4,8%) пациенток. Опухоль имела строение высокодифференцированно-го рака G1 у 6 (5,8%) пациенток, G2 – у 69 (67%), G3 – в 28 (27,2%) случаях. Большинство женщин, включенных в ис-

Таблица 1. Взаимосвязь клинических и морфологических факторов со степенью морфологического ответа опухоли на НАХТ (продолжение)

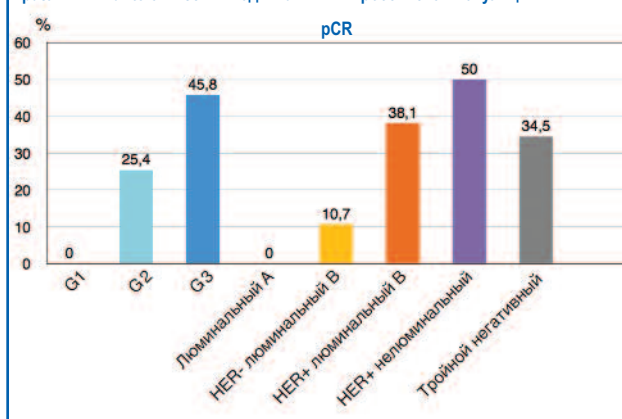
Фактор	Число больных, n (%)	Степень патоморфоза по Г.А.Лавниковой				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Статус PR</b>						
PR-	64 (45,4%)	5,3%	24,6%	19,3%	17,5%	33,3%
PR+	77 (54,6%)	7,6%	30,3%	28,8%	15,2%	18,2%
Достоверность, <i>p</i>		<b>0,046</b>				
<b>HER2-статус</b>						
HER2-негативный	98 (72,1%)	4,7%	35,3%	23,5%	17,6%	18,8%
HER2-позитивный	38 (27,9%)	11,8%	8,8%	20,6%	14,7%	44,1%
Достоверность, <i>p</i>		<b>0,007</b>				
<b>Ki-67</b>						
Ki-67<20%	17 (18,7%)	0	42,9%	21,4%	14,3%	21,4%
Ki-67≥20%	74 (81,3%)	1,6%	25,4%	14,3%	15,9%	42,9%
Достоверность, <i>p</i>		<b>0,017</b>				
<b>Биологический подтип</b>						
Люминальный А	12 (8,1%)	0	77,8%	11,1%	11,1%	0
Люминальный В HER-	65 (43,6%)	7,1%	44,6%	25%	12,5%	10,7%
Люминальный В HER+	23 (15,4%)	4,8%	4,8%	33,3%	19%	38,1%
Тройной негативный	34 (22,8%)	3,4%	20,7%	20,7%	20,7%	34,5%
Нелюминальный HER+	15 (10,1%)	14,3%	14,3%	7,1%	14,3%	50%
Достоверность, <i>p</i>		<b>0,003</b>				

следование, имели II стадию заболевания: ПА (T2N0M0, T1N1M0) – 37 (22,6%) случаев; ИВ (T2N1M0, T3N0M0) – 79 (48,2%) женщин. Реже была отмечена IIIA стадия – у 48 (29,3%) пациенток. Экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) в опухолевых клетках выявлена в 84 (59,6%) случаев, отрицательный статус ER был отмечен у 57 (40,7%) больных; экспрессия рецепторов прогестерона (PR) выявлена в 77 (54,6%) опухолях и отсутствовала в 64 (45,4%). HER2-положительный статус опухоли был установлен у 38 (27,9%) из 136 случаев. Высокий индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67>20% был зафиксирован в большинстве случаев (n=74; 81,3%); низкая пролиферативная активность (Ki-67<20%) была характерна лишь для 17 (18,7%) карцином. Распределение опухолей по биологическим подтипам было следующим: люминальный А рак – 12 (8,1%) случаев; HER2 негативный люминальный В – 65 (43,6%) случаев; HER2+ люминальный В – 23 (15,4%); нелюминальный HER2+ подтип отмечен у 15 (10,1%) больных и тройной негативный рак – у 34 (22,8%) пациенток.

Всем больным на первом этапе лечения проведена предоперационная химиотерапия от 2 до 9 циклов (медиана циклов химиотерапии – 4). Распределение режимов НАХТ было следующим: антрациклин-содержащие режимы (CAF, FAC, AC, EC) использованы у 95 (59,7%) женщин; режимы с таксанами – у 3 (1,9%) больных; комбинации антрациклинов и таксанов – у 37 (23,3%) пациенток; режимы с платиной (антрациклин-содержащие режимы + таксаны + препараты платины, таксаны + препараты платины, антрациклины + препараты платины) проведены 24 (15,1%) больным. НАХТ с трастузумабом при HER2+ РМЖ использована в 24 (63,2%) из 38 случаев.

После проведения неoadъювантного лечения все пациентки были радикально оперированы: радикальная мастэктомия выполнена в 67,1% случаев, а органосохраняющее лечение (радикальная резекция со стандартной регионарной лимфодиссекцией) в 32,9%. Морфологическая оценка данных включала оценку степени достижения pCR опухоли по классификации Г.А.Лавниковой. Нами проанализирована степень достижения pCR при различных клинических факторах и биологических характеристиках карцином. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием международной статической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Частота достижения pCR при степени злокачественности G1–3 и при различных биологических подтипах РМЖ в российской популяции.



## Результаты

При анализе не получено статистически достоверной зависимости вероятности достижения pCR от следующих факторов: локализации опухолевого очага в молочной железе ( $p=0,135$ ), мультицентричности опухоли ( $p=0,170$ ), размера карциномы – T ( $p=0,249$ ), статуса регионарных лимфатических узлов – N ( $p=0,355$ ), стадии заболевания ( $p=0,139$ ). Также не было выявлено взаимосвязи между достижением pCR и возрастом больных ( $p=0,667$ ), их менструальным статусом ( $p=0,346$ ) и гистологическим типом опухоли;  $p=0,676$  (табл. 1).

В противоположность этому факторами-предикторами полного ответа опухоли на проведенное системное лечение были: гормононегативный статус опухоли, HER2+ статус (HER2+++ или наличие амплификации гена HER2 при FISH-исследовании), высокий уровень Ki-67 и G3 степень дифференцировки опухоли ( $p < 0,05$ ). Так, при отсутствии экспрессии ER в первичной опухоли частота достижения pCR в 2 раза выше, чем при гормонопозитивном статусе (37,3 против 16,7%,  $p=0,025$ ). Аналогичные данные отмечены и для рецепторов прогестерона: 33,3 против 18,2%,  $p=0,046$  (см. табл. 1).

Таблица 2. Роль режима НАХТ первично-операбельного РМЖ в достижении pCR						
Фактор	Число больных, n (%)	Степень патоморфоза по Г.А.Лавниковой				
		0	1	2	3	4 (pCR)
<b>Период лечения, годы</b>						
2004–2007	34 (20,7%)	6,2%	37,5%	43,8%	12,5%	0
2008–2010	25 (15,2%)	15%	25%	30%	20%	10%
2011–2013	33 (20,1%)	3,3%	43,3%	16,7%	13,3%	23,3%
2014–2016	72 (43,9%)	3,4%	25,9%	15,5%	15,5%	39,7%
Достоверность, p		<b>0,002</b>				
<b>Число курсов НАХТ</b>						
4 и менее	81 (50,6%)	9,7%	36,1%	30,6%	18,1%	5,6%
5 и более	79 (49,4%)	1,5%	26,9%	17,9%	11,9%	41,8%
Достоверность, p		<b>0,001</b>				
<b>Схема НАХТ</b>						
Антрациклины (А)	95 (59,7%)	8,2%	38,8%	32,9%	16,5%	3,5%
Таксаны (Т)	3 (1,9%)	33,3%	0	33,3%	0	33,3%
Антрациклины → Таксаны (А→Т)	37 (23,3%)	0	24,1%	10,3%	13,8%	51,7%
А→Т + препараты платины	9 (5,7%)	0	0	0	28,6%	71,4%
Таксаны + препараты платины	13 (7,9%)	0	25%	8,3%	8,3%	58,3%
Антрациклины + препараты платины	2 (1,3%)	0	0	50%	0	50%
Достоверность, p		<b>0,001</b>				
<b>Трастузумаб при HER2+ РМЖ</b>						
Не применялся	14 (36,8%)	21,4%	14,3%	35,7%	28,6%	0
Применялся	24 (63,2%)	4,8%	4,8%	9,5%	9,5%	71,4%
Достоверность, p		<b>0,001</b>				

Достижение pCR значимо коррелировало со степенью дифференцировки опухоли: максимальная частота достижения pCR была характерна для пациенток с низкодифференцированными карциномами (G3) – 45,8%, в то время как при опухолях G2 частота pCR составила 25,4%, а у пациенток с высокодифференцированными карциномами (G1) не было зарегистрировано ни одного случая достижения полного ответа ( $p=0,012$ ). Индекс пролиферативной активности Ki-67 был еще одним предиктором pCR: при Ki-67  $\geq 20\%$  pCR достигнут в 42,9% случаев, а при Ki-67  $< 20\%$  – в 21,4% случаев ( $p=0,017$ ). HER2+ статус опухоли значимо ассоциировался с высокой частотой достижения pCR (44,1%), в то время как у больных HER2-негативными опухолями достижение pCR составило всего 18,8%,  $p=0,007$  (см. табл. 1).

Наиболее значимые различия нами выявлены при анализе биологических подтипов РМЖ: в подгруппе пациенток с люминальными А карциномами не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR на проводимую НАХТ. Низкая частота pCR (10,7%) отмечена и при HER2-негативных люминальных В подтипах опухоли. Наибольшая частота достижения pCR была зарегистрирована в группе пациенток с нелюминальными HER2+ карциномами (50%), высокая доля pCR была характерна для HER2+ люминального подтипа (38,1%) и для тройного негативного рака (34,5%), см. табл. 1.

При анализе периодов лечения пациенток (2004–2007 гг., 2008–2010 гг., 2011–2013 гг., 2014–2016 гг.) отмечено прогрессивное увеличение доли pCR, что, вероятнее всего, связано с эволюцией неoadъювантного лечения РМЖ. Если в период с 2004 по 2007 г. не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR, то в период с 2014 по 2016 г. частота полного ответа составила уже 39,7% ( $p=0,002$ ).

Стоит отметить и тот факт, что достижение pCR напрямую связано и с количеством проведенных циклов НАХТ:

при проведении 5 и более циклов доля pCR была значимо выше, чем при проведении 4 циклов и менее (41,8 против 5,6%,  $p=0,001$ ). Весомую роль в достижении pCR имел и режим НАХТ: максимальный результат (71,4% pCR) был достигнут при применении схемы НАХТ: 4 антрациклины + 4 таксаны + препараты платины. Аналогичные высокие результаты получены и для режима: 6 таксаны + препараты платины (58,3%). Высока роль достигнутого полного ответа и при химиотерапии по схеме: 4 антрациклины + 4 таксаны (51,7%) и 6 антрациклины + препараты платины (50%),  $p=0,001$  (табл. 2).

Максимальный уровень pCR отмечен при проведении НАХТ с трастузумабом при HER2+ РМЖ: доля полных ответов составила 71,4% случаев;  $p=0,001$  (см. табл. 2, рис. 2).

## Выводы

Факторами-предикторами достижения полного морфологического ответа опухоли на НАХТ являются: гормононегативный статус опухоли, высокий пролиферативный потенциал (G3 и Ki-67  $> 20\%$ ), HER2+ статус. Оптимально назначение НАХТ при первично-операбельном РМЖ пациенткам с HER2+ карциномами (как люминальными, так и нелюминальными), но при условии проведения химиотерапии с анти-HER2 блокадой, что позволяет достичь pCR в 71,4% случаев. Предоперационная химиотерапия тройного негативного РМЖ также ассоциируется с высокой частотой достижения pCR (34,5%), особенно при использовании платиносодержащих режимов (50–71%). В нашем исследовании было выявлено, что НАХТ люминального HER2-негативного РМЖ ассоциируется с крайне низкой частотой достижения pCR (при люминальном А раке – 0%, при люминальном В – 10,7%), что делает ее нецелесообразной в данной когорте больных.

## Литература/References

1. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. *Практ. онкология*. 2002; 3 (1): 29–37. / Tiuliandin SA.

*Sistemnaia terapiia operabel'nogo raka molochnoi zbelezhy. Prakt. onkologiya*. 2002; 3 (1): 29–37. [in Russian]

2. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей. М., 2015; с. 99–115. [www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf](http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf) / *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukhlei*. М., 2015; s. 99–115. [www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf](http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf) [in Russian]
3. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 16 (4): 10–21. / *Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials)*. *Journal of Modern Oncology*. 2014; 16 (4): 10–21. [in Russian]
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная онкология*. 2016; 18 (1): 50–54. / *Kolyadina IV, Pavlikova OA, Komov DV. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy*. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (1): 50–54. [in Russian]
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 30–6. / *Semiglazov VF, Semiglazov VV, Paltuev RM. i dr. Neoadjuvantnoe lechenie raka molochnoi zhelezy. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2014; 2: 30–6. [in Russian]
6. Андреева Ю.Ю. и др. Методологические аспекты морфологической диагностики и оценки лечебного патоморфоза тройного негативного рака молочной железы. *Фарматека*. 2014; 4: 13–8. / *Andreeva Yu.Yu. i dr. Metodologicheskie aspekty morfologicheskoi diagnostiki i otsenki lechebnogo patomorfoza troinogo negativnogo raka molochnoi zhelezy*. *Farmateka*. 2014; 4: 13–8. [in Russian]
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Основные маркеры долгосрочной эффективности неoadъювантной терапии рака молочной железы (обзор литературы). *Современная онкология*. 2013; 4: 1–4. / *Semiglazov VF, Semiglazov VV et al. The main markers of the long-term efficiency of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (review of literature)*. *Journal of Modern Oncology*. 2013; 4: 1–4. [in Russian]
8. Консенсус совета экспертов по диагностике РМЖ. (11 октября 2015 года, Москва). [www.patologru](http://www.patologru) / *Konsensus sojeta ekspertov po diagnostike RMZh. (11 oktjabria 2015 goda, Moskva)*. [www.patologru](http://www.patologru) [in Russian]
9. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. *Метод. рекомендации*. М.: Медицина, 1979. / *Lavnikova GA. Gistologicheskii metod kolichestvennoi otsenki terapevticheskogo povrezhdeniia opukholi. Metod. rekomendatsii*. М.: Meditsina, 1979. [in Russian]
10. Роцин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. *Мед. альманах*. 2010; 12 (3): 48–53. / *Roshchin EM, Zubanova AA, Kolyadina IV. Lechebnyi patomorfoz kak kriterii effektivnosti lecheniia i prognoza raka molochnoi zhelezy*. *Med. almanakh*. 2010; 12 (3): 48–53. [in Russian]
11. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А. и др. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). *Арх. патологии*. 2016; 78 (2): 41–6. DOI: 10.17116/patol201678241-46 / *Andreeva Yu.Yu, Moskvina LV, Berezina TA. i dr. Metodika issledovaniia operatsionnogo materiala pri rake molochnoi zhelezy posle neoadjuvantnoi terapii dlia otsenki ostatocnoi opukholevoi nagruzki (po sisteme RCB)*. *Arkh. patologii*. 2016; 78 (2): 41–6. DOI: 10.17116/patol201678241-46 [in Russian]
12. Лисаева А.А., Вишневецкая Я.В., Роцин Е.М. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. *Классификация. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011; 4: 19–23. / *Lisaeva AA, Vishnevskaya Ya.V, Roshchin EM. i dr. Lechebnyi patomorfoz zlokachestvennykh opukhlei: klinicheskie i morfologicheskie kriterii. Klassifikatsii. Prognosticheskoe znachenie lechebnogo patomorfoza pri rake molochnoi zhelezy i drugikh opukholyakh. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2011; 4: 19–23. [in Russian]
13. Франк Г.А., Илатовская М.Е., Андреева Ю.Ю. и др. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неoadъювантной терапии. *Современная онкология*. 2015; 17 (2): 30–4. / *Frank GA, Ilatovskaya ME, Andreeva Yu.Yu. et al. The role and assessment of morphological regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients*. *Journal of modern oncology*. 2015; 17 (2): 30–34. [in Russian]
14. Balmatova D, Marchio C, Maule M et al. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 511–23. DOI: 10.1007/s10549-014-3192-3
15. Bossuyt V et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABC collaboration. *Ann Oncol* 2015; p. 1–12.
16. Cortazar P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–72.
17. Поддубная И.В., Колядина И.В. Неoadъювантная химиотерапия HER2-положительного рака молочной железы. *Практическое руководство*. М.: МедиаМедика, 2016; с. 92. / *Poddubnaya IV, Kolyadina IV. Neoadjuvantnaya khimioterapiia HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy. Prakticheskoe rukovodstvo*. М.: MediaMedika, 2016; s. 92. [in Russian]

#### Сведения об авторах

Павликова Ольга Аркадьевна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: pavlikova.olga@mail.ru

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, ст. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Комов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием диагностики опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Вишневецкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»