

На правах рукописи

Песоцкий
Роман Сергеевич

**Эффективность органосохраняющего лечения минимальных
резидуальных опухолей после неоадьювантной терапии рака молочной
железы.**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ **Семиглазов Владимир Фёдорович**

Официальные оппоненты:

Манихас Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии (Санкт-Петербург)

Владимирова Любовь Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии (Ростов-на-Дону)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Обнинск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

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

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире и составляет 2,26 миллиона случаев за 2020 год.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России за 2019 год рак молочной железы составил 21,2%. В структуре распределения по возрасту на 2019 год, самым частым периодом является возраст от 35 до 49 лет. В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) РМЖ выявлен у 66 626 женщин в 2019 г. В Санкт-Петербурге за 2019 г. аналогичный показатель составил 27 267 случая (В.М. Мерабишвили, Семиглазов, В. Ф. и соавт. 2019г.). Общий показатель смертности от злокачественных новообразований у женщин России снизился на 13,7% за 2019 год (Каприн А. Д. и соавт. 2019г.). Общациональный маммографический скрининг в Российской Федерации с 2006 г. стал одним из приоритетных направлений и входит в Государственную программу по скринингу основных форм злокачественных опухолей.

В настоящее время, благодаря осуществлению скрининговых программ и внедрению современных методов диагностики, все чаще удается обнаружить минимальные формы РМЖ (≤ 10 мм) и дуктальную карциному *in situ*. В свое время Н. Gallager et al. (1971) предложили термин «минимальный» рак молочной железы, характеризующий инвазивные опухоли размером ≤ 1 см, а также протоковые карциномы *in situ* (DCIS).

Все более частое выявление «минимальных» карцином молочной железы создало предпосылки органосохраняющего хирургического вмешательства с частотой местно-регионарного рецидива менее 15% (Семиглазов В.Ф. и соавт.2011г).

В исследовании А.М. Ермаченковой (2013) пациенты с минимальным РМЖ характеризовались благоприятным прогнозом: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) равнялась 90%. В подгрупповом анализе 5-летняя ОВ пациентов с минимальными формами РМЖ при биологически агрессивных подтипах равнялась 70% при HER2-позитивных опухолях и менее 60% при трижды-негативных (ТН) опухолях.

Среди женского населения, не участвующего по различным причинам в маммографическом скрининге, обнаруживаются местно-распространенные стадии РМЖ (cT2-3N1-2M0), лечение которых начинается с неоадьювантной системной терапии (НСТ). 20-25 лет назад основной целью неоадьювантной терапии являлся «перевод» неоперабельных опухолей в операбельные, а хирургическое вмешательство, как правило, выполнялось в объеме радикальных мастэктомий (Semiglazov et al.,2005; Semiglazov et al.,1994; Semiglazov et al.,2009).

В настоящее время использование современной НСТ улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости, позволяя выполнять менее травматичные – органосохраняющие операции. Кроме того, в условиях НСТ возможно осуществлять первичное тестирование лекарственной чувствительности *in vivo*.

По данным литературы, достижение pCR после НСТ при раке молочной железы варьирует от 30 до 70%. Пациентам, не достигшим pCR, требуется проведение постнеоадьювантного лечения.

Степень разработанности темы.

Первично-минимальные опухоли характеризуются хорошим прогнозом и высокими показателями выживаемости [6, 92]. Около 10 лет назад было предложено использовать показатель частоты полных патоморфологических ответов (pCR) в качестве конечной точки для ускоренного одобрения разных противоопухолевых препаратов и неоадьювантных режимов системной терапии. 60% экспертов группы St.Gallen – 2021 полагают, что в качестве контрольной

точки следует использовать более качественные показатели – безрецидивную и общую выживаемость.

В то же время согласно рекомендациям St.Gallen – 2023 показатель pCR может быть использован для стратификации риска с целью оптимизации адьювантной терапии. Представляется важным выяснить: достигаются ли такие же отдаленные результаты у пациентов с минимальной резидуальной опухолью (≤ 10 мм) или достигших pCR после НСТ при различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ в сравнении с первично-минимальным РМЖ.

Цель исследования

Изучение отдаленных результатов у пациентов с РМЖ, достигших минимальных размеров резидуальной опухоли ($ypT < 10$ мм или $ypT0N0$), после неoadьювантной системной терапии и проведенного хирургического этапа лечения, в объеме органосохраняющей операции с последующей лучевой терапией.

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты лечения (безрецидивную и общую выживаемость) у пациентов: с минимальными резидуальными опухолями ($ypT1a,bN0$); с полным патоморфологическим ответом (pCR) после неoadьювантной системной терапии в сравнении с пациентами с первично-минимальными формами РМЖ ($pT1a,bN0M0$), после выполнения органосохраняющей операции.

2. Сравнить эффективность различных схем неoadьювантной системной терапии в достижении частичного и полного патоморфологического ($ypT1a,b$ и $ypT0$ $ypN0$) ответов.

3. Оценить частоту достижения RCB0 на НСТ в зависимости от биологического подтипа РМЖ у пациентов с проведенной органосохраняющей операцией.

Научная новизна исследования

1. Определена частота достижения «минимального» размера опухоли и pCR при различных биологических подтипах и стадиях РМЖ в ответ на

неoadьювантную системную терапию с помощью стандартного патоморфологического исследования и комплексной, количественной оценке резидуального заболевания по шкале RCB.

2. Проведена сравнительная оценка риска местно-регионарного и отдаленного рецидива заболевания в зависимости от фенотипа РМЖ и степени достижения по шкале RCB.

3. В когорте пациентов, подвергшихся органосохраняющему лечению, впервые изучены отдаленные результаты и сопоставлены показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с первично-минимальной карциномой (pT1a,bN0M0) и пациентов с местно-распространенными формами РМЖ (T1-3N1-2M0), достигших частичного (ypT1a,bN0 – RCB1) или полного патоморфологического ответа (ypT0/is N0 – RCB0) после проведения стандартной неoadьювантной системной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с РМЖ высокого риска (cT2-3N1-2M0) снижение стадии до ypT1a,bN0M0 (или RCB1) с помощью неoadьювантной системной терапии позволяет отказаться от расширенных хирургических вмешательств – мастэктомии с полной аксиллярной диссекцией, в пользу органосохраняющих операций с возможной биопсией сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) и последующей послеоперационной лучевой терапией. Само наличие резидуального минимального РМЖ свидетельствует о необходимости постнеoadьювантного системного лечения, характер которого определяется по патоморфологической характеристике резидуальной опухоли.

Методология и методы исследования

Данная работа основана на анализе базы данных канцер-регистра, включающей информацию о пациентах отделения опухолей молочной железы с 2010 года, содержащей сведения о более чем 8000 пациентов.

Материалом в ретроспективном когортном исследовании стали данные на 602 пациентов с ранним и местно-распространенным РМЖ cT1-3N1-3M0 I-III стадий, которым проводилось комплексное или комбинированное лечение.

В данное исследование включались пациенты, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2015 года по 2021 год.

Методологической основой стал метод научного познания, определены цели и задачи. На этом основании составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы и статистически обработаны результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с местно-распространенными формами РМЖ (cT2N1, cT2N2, T3N0-1M0), достигших минимального размера резидуального заболевания (RCB1 или RCB0), благодаря неоадьювантной системной терапии (НСТ) удастся выполнить органосохраняющее лечение с последующей возможной лучевой и постнеоадьювантной системной терапиями.

2. У пациентов с агрессивными биологическими подтипами РМЖ (HER2+, HER2+/ER-, TNMPЖ), достигших минимального резидуального статуса, после неоадьювантной химиотерапии и/или таргетной терапии отдаленные результаты и показатели выживаемости такие же высокие, как и при относительно благоприятных люминальных А подтипах РМЖ.

3. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с местно-распространенными формами РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T3N2M0), достигших частичного (ypT1a,b ypN0-1, RCB1) или полного (pCR, RCB0) патоморфологического ответа на НСТ, ниже показателей выживаемости пациентов с первично-минимальным РМЖ (pT1a,bN0M0).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам, достаточным объемом выборки (602 человека), воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием SPSS версии 23.0.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в 2021 и 2022 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Доклад «Системная адъювантная терапия минимальных (1 см и <) форм рака молочной железы» XXV Российский онкологический конгресс (Москва, 11 ноября 2021 г.).

2. Доклад «Oncological safety of oncoplastic operations» на Annual International Conference of Asian Society of Mastology – ASOMACON November 14, 2021 (Индия, Джайпур, 2021).

Внедрение результатов

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Акт внедрения от 15.08.2023).

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимал участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующим этапом, проведенным соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов. Участвовал в хирургических вмешательствах и самостоятельно вел пациентов в послеоперационном периоде. Далее автор самостоятельно проанализировал данные о пациентах из канцер-регистра, удовлетворяющие критерии включения. На этой основе была сформирована база данных при помощи Microsoft Excel. Личный вклад автора также заключается в анализе, обобщении и интерпретации полученных статистических данных, подготовке основных научных публикаций и апробации

результатов исследования диссертационной работы на всероссийских и международных научно-практических мероприятиях. Также автор лично организовал всестороннее обсуждение результатов исследования, что позволило сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования и проведена апробация результатов работы на российских и международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа «Эффективность органосохраняющего лечения минимальных резидуальных опухолей после неoadъювантной терапии рака молочной железы», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п.10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Публикации

Основные материалы исследования опубликованы в 5 печатных работах, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Автореферат изложен на 46 страницах, включает в себя 15 таблиц и 9 рисунков. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Список литературы состоит из 93 источников, в том числе 7 отечественных и 86 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа основана на анализе базы данных канцер-регистра, включающей пациентов отделения опухолей молочной железы с 2010 года, содержащей сведения о более чем 8000 пациентов.

Дизайн исследования

Тип исследования: ретроспективное когортное одноцентровое исследование 602 пациентов от 18 до 65 лет с ранним и местно-распространенным РМЖ cT1-3N1-3M0 II-IIIc стадии, которым проводилось комплексное или комбинированное лечение.

Нулевая гипотеза: показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости пациентов с достигнутым минимальным размером резидуальной опухоли молочной железы (RCB1) после проведения НСТ могут отличаться от показателей пациентов с первично-минимальным РМЖ (pT1a,bN0). В этом случае тестовые гипотезы представлены в виде $H_0: p < 0,05$ по сравнению с $H_1: p \geq 0,1$, которые проверяются с помощью одностороннего биномиального теста с односторонним уровнем значимости $\alpha = 0,025$.

Критерии включения и невключения

Критериями включения пациентов в это ретроспективное исследование стали:

1. Морфологически подтвержденный диагноз – рак молочной железы II-IIIc стадии.
2. Проведенная органосохраняющая операция в рамках комплексного или комбинированного лечения РМЖ.
3. Проведенное в полном объеме неoadьювантное, постнеoadьювантное и адьювантное системное лечение.

Критериями не включения пациентов в данное исследование являлись:

1. Рак молочной железы IV стадии.
2. Проведенное не в полном объеме неoadьювантное, постнеoadьювантное и/или адьювантное системное лечение.

3. cTis/pTis.

Общая выживаемость (OS/OB) (overall survival) – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Безрецидивная выживаемость (DFS/БРВ) (disease free survival) – от даты начала лечения до даты выявления местного или отдаленного заболевания.

Графическое изображение дизайна исследования представлено на рисунке 1.

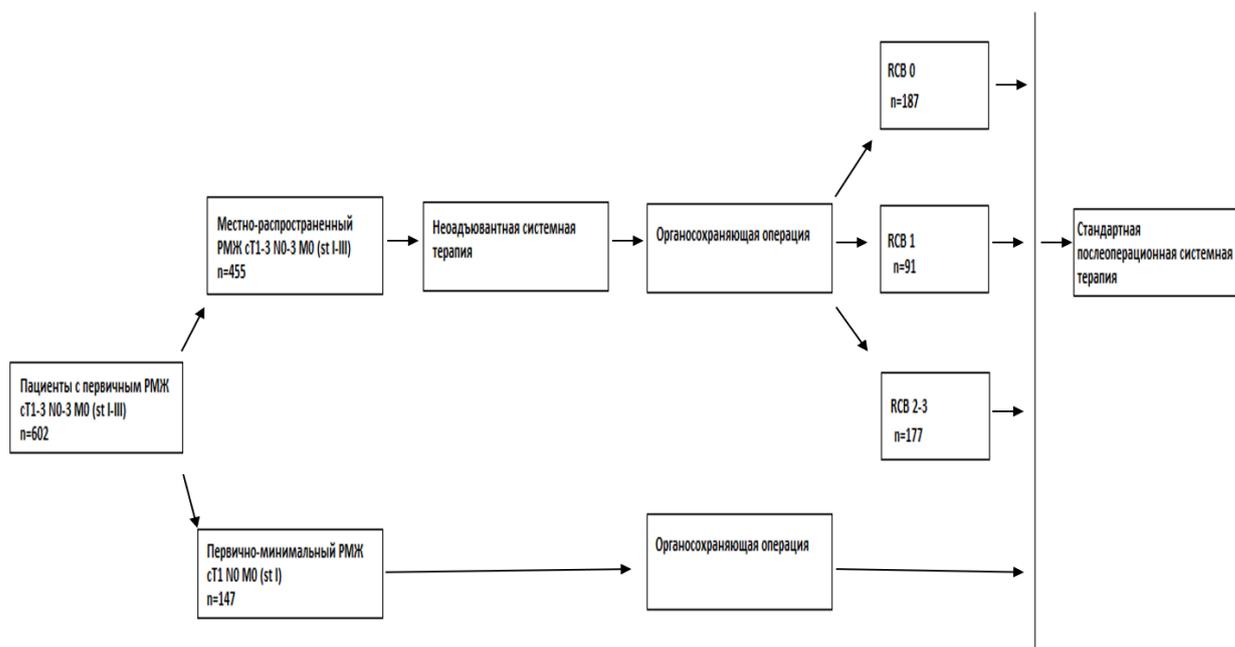


Рисунок. 1. Дизайн исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, протокол заседания №14 от 17.10.2019. Выписка №37/191 от 28.10.2019.

Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Материалом в ретроспективном когортном исследовании стали данные 602 пациентов от 18 до 65 лет с ранним и местно-распространенным РМЖ cT1-3N1-3M0 II-IIIc стадиях, которым проводилось комплексное или комбинированное лечение. В данное исследование включались пациенты, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2015 года по 2021 год.

После морфологической верификации инвазивной карциномы молочной железы всем пациентам проводилось определение молекулярно-биологического (суррогатного) подтипа РМЖ, основанное на патоморфологической (ИГХ) оценке уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), HER2, Ki-67, гистологической степени злокачественности (G).

Для определения стадии заболевания всем пациентам проводилось стандартное обследование, включающее: УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока; маммография; Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием; УЗИ органов малого таза/КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием; остеосцинтиграфия; маммолимфосцинтиграфия; МРТ головного мозга (для опухолей, имеющих биологически агрессивный биологический подтип – ТНРМЖ/HER2+); пункционная/трепанобиопсия регионарных лимфоузлов, имеющих нарушение дифференцировки по данным инструментальных методов исследований, с последующим цитологическим/гистологическим исследованием; молекулярно-генетическое тестирование на часто встречающиеся мутации (BRCA1/2).

После определения стадии заболевания пациенты с местно-распространенными формами РМЖ получали лечение, исходя из биологического подтипа, согласно действующим на момент лечения рекомендациям, с последующим выполнением оперативного лечения в объеме резекции молочной железы и операции на лимфатическом коллекторе.

Пациентам с исходно минимальным РМЖ (сT1a,bN0) первым этапом выполнялось хирургическое вмешательство в объеме органосохраняющей операции с биопсией сигнальных лимфатических узлов.

У пациентов, прошедших НСТ, проводилась оценка послеоперационного материала (резидуальной опухоли) по шкале RCB (residual cancer burden, остаточная опухолевая нагрузка), ранжированной от 0 до III:

– RCB – 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;

- RCB – I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB – II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36-3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB – III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

В зависимости от стадии и степени ответа опухоли на проводимое лечение по системе RCB, пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа: 91 пациент с минимальной резидуальной опухолью (ypT1a,b N0) [RCB1].

2 группа: 187 пациентов, достигших полного патоморфологического ответа после неоадьювантной системной терапии (pCR или RCB0).

3 группа: 147 пациентов с первично минимальным инвазивным РМЖ pT1a,bN0, не подвергавшихся неоадьювантной системной терапии.

4 группа: 177 пациентов не достигшие полного патоморфологического ответа на неоадьювантную терапию (резидуальная опухоль RCB2-3).

Пациенты всех групп получали постнеоадьювантную/адьювантную системную терапию в зависимости от биологического подтипа РМЖ и степени патоморфологического ответа по шкале RCB.

Адьювантная лучевая терапия (АЛТ) проводилась согласно действующим рекомендациям на момент лечения пациентов.

Общая клиничко-морфологическая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Общая клиничко-морфологическая характеристика пациентов

Характеристики	RCB 1 (N=91)	RCB 0 (N=187)	min (N=147)	RCB2-3 (N=177)
Возраст	58	54	56	55
Стадия с T				
с T1	2	117	147	31
с T2	68	53	-	82
с T3	21	17	-	64

Стадия с N				
cN0	26	95	147	39
cN+ (верифицировано)	65	92	-	138
G				
1	9	2	26	15
2	39	108	84	54
3	43	77	37	108
ИГХ подтипы				
ER -	30	77	28	18
HER 2+ - FISH +	6	8	10	2
HER 3 +	22	54	40	25
ER+/ HER 2-	33	48	69	132
Режим НСТ				
АС4-T12	26	47	-	56
САР6	7	16	-	
АС4 - TCarb 4	16	38	-	8
АС4 – DH 4	14	32	-	21
АС4 -DHP 6	8	16	-	4
ТСНР 6	6	14	-	2
FAC 6	14	24	-	49
ГТ	-	-	-	37
Мутации	10	7	-	2
BRCA 1	8	7	-	1
BRCA 2	1	-	-	-
Другие	1	-	-	1
ур T1a	40	-	83	13
ур T1b	51	-	64	25
ур > T1b	-	-	-	139
DCIS	27	43	57	79
Лимфоваскулярная инвазия	11	-	30	66
Адьювантное лечение				
АС-Т	-	-	30	3
ТС (DC)	-	-	13	4
Капецитабин	30	-	-	15
Трастузумаб – эмтанзин	21	-	-	19
Трастузумаб	-	62	-	-
Трастузумаб + пертузумаб	7	-	-	5
Паклитаксел + трастузумаб			21	-
ГТ	48	88	54	125
Адьювантная лучевая терапия	91	181	96	168

Статистическая оценка

Для статистического анализа используемый материал внесен в базу данных с использованием программного обеспечения Microsoft EXCEL. Для статистических расчетов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics версия 26.0.

Оценка соответствия распределения данных нормальному распределению Гаусса проводилась с использованием визуальной оценки графиков рассеяния и критерия Колмогорова-Смирнова.

Для оценки взаимосвязи количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости.

Для регрессионного анализа влияния множества факторов на бинарный исход применяли модель множественной логистической регрессии. Для каждого фактора, включенного в модель, рассчитывался уровень статистической значимости и отношение рисков (OR, HR).

Функция выживания оценивалась с помощью метода Каплана-Майера. Выживаемость пациентов в различных подгруппах сравнивалась с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank теста) с построением нескольких кривых выживаемости.

Для определения факторов, влияющих на выживаемость пациентов, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса (методы принудительного включения и прямой пошаговый (отношение правдоподобия). Критическое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Частота объективного ответа – процент достижения полного или частичного регресса опухолевого узла и регионарного (л/у) метастаза согласно шкале индекса RCB осуществлялся арифметическим подсчетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ отдаленных результатов проведенного исследования

Одной из главных задач исследования была оценка показателей 5-летней общей выживаемости (OS) и 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) у пациентов всех четырёх групп, вошедших в исследование (таблица 4).

1 группа: 91 пациент с минимальной резидуальной опухолью (ypT1a,bN0) RCB1.

Показатель 5-летней общей выживаемости (OS) достиг 86,8%.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 72,5%.

2 группа: 187 пациентов, достигших полного патоморфологического ответа после неоадьювантной системной терапии (RCB0).

Показатель 5-летней общей выживаемости (OS) достиг 90,4%.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 78,6%.

3 группа: 147 пациентов с первично-минимальным инвазивным РМЖ и подтвержденным по патоморфологическому исследованию pT1a,bN0 после проведения комплексного лечения.

Показатель 5-летней общей выживаемости (OS) достиг 98,6%.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 86,4%.

4 группа: 177 пациентов не достигших полного патоморфологического ответа после неоадьювантной терапии (резидуальная опухоль RCB2-3).

Показатель 5-летней общей выживаемости (OS) достиг 71,8%.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 66,7%.

Т а б л и ц а 2

5-летние показатели выживаемости в исследуемых группах в зависимости от степени патоморфологического ответа у получивших НСТ и у пациентов с первично – минимальным РМЖ

RCB	N	DFS (Disease free survival) % (n)	OS (Overall survival) % (n)
RCB 0 или pCR	187	78,6% (147)	90,4% (169)

RCB 1	91	72,5% (66)	86,8% (79)
RCB 2-3	177	66,7% (118)	71,8% (127)
Первично-минимальные (Min)	147	86,4% (127)	98,6% (145)

Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости представлены в виде кривых Kaplan-Meier (рисунок 2, 3) на основании диагностических таблиц (таблицы 2–6).

Как видно из рисунков 2, 3 и таблиц 4, 6, среди пациентов, достигших патоморфологический полный ответ на НСТ (pCR или RCB0), наблюдаются более высокие показатели выживаемости с первого года наблюдения и на протяжении последующих лет (5-летняя безрецидивная выживаемость 76,8% при pCR (RCB0), 72,5% при RCB1 и 66,7% при RCB2-3). При этом они значительно отличаются от отдаленных результатов лечения пациентов с первично-минимальным РМЖ, у которых этот показатель равняется 86,4%, то есть достоверно выше, чем при RCB0 ($p < 0,005$).

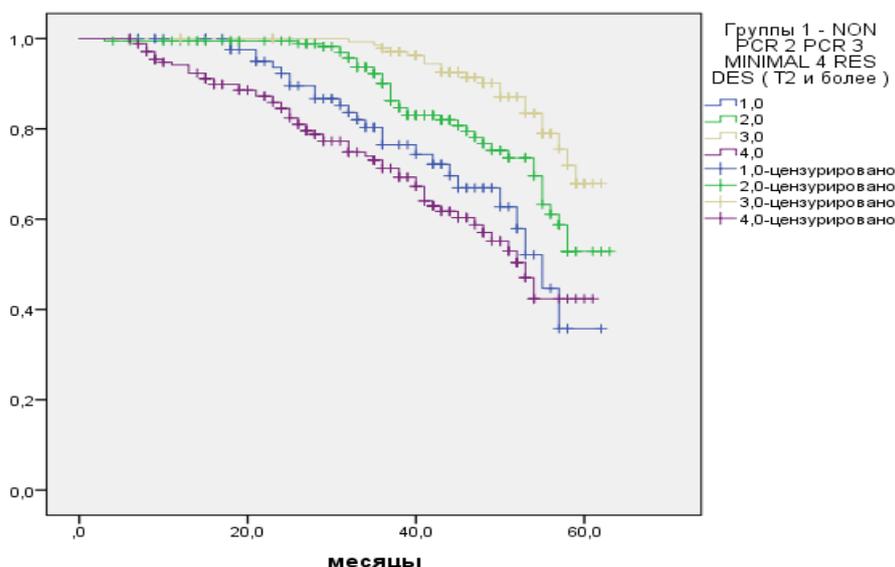


Рис. 2. Кривая безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя DFS) в зависимости от степени патоморфологического ответа системную терапию (по RCB) в сравнении с первично-минимальным (Min) РМЖ.

Т а б л и ц а 3

Диагностическая таблица безрецидивной выживаемости (5-летняя DFS)

Группы	Среднее				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
RCB1	49,673	1,852	46,043	53,303	55,000	2,369	50,356	59,644
RCB0	55,135	1,032	53,112	57,157
Первично-минимальные (min)	58,480	,705	57,099	59,861
RCB2-3	45,848	1,521	42,867	48,828	53,000	2,417	48,262	57,738
Все	53,219	,679	51,888	54,550

Т а б л и ц а 4

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в различных RCB-группах.

Группы	N (кол-во пациентов в группе)	N событий	N бессобытийное	
			N	%
RCB1	91	25	66	72,5%
RCB0	187	40	147	78,6%
Первично-минимальные (min)	147	20	127	86,4%
RCB2-3	177	59	118	66,7%
Все	602	144	458	76,1%

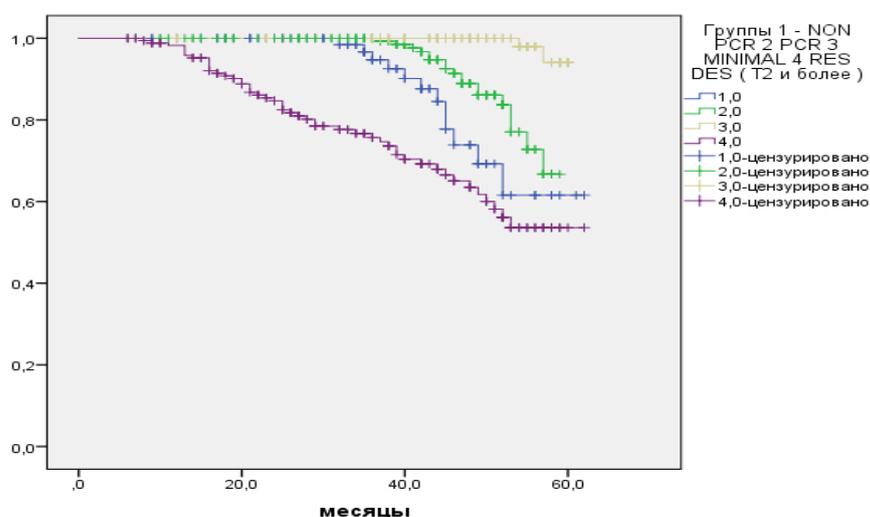


Рис. 3. Кривая общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя OS)

Т а б л и ц а 5

Диагностическая таблица общей выживаемости (5-летняя OS)

Группы	Среднее				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
RCB1	55,291	1,625	52,107	58,475
RCB0	56,163	,595	54,998	57,328
Первично-минимальные (min)	59,760	,165	59,436	60,084
RCB2-3	48,664	1,522	45,681	51,647
Все	56,444	,560	55,346	57,542

Т а б л и ц а 6

Показатели 5-летней общей выживаемости в различных RCB-группах

Группы	N (кол-во пациентов в группе)	N событий	N бессобытийное	
			N	Проценты
RCB1	91	12	79	86,8%
RCB0	187	18	169	90,4%
Первично-минимальные (min)	147	2	145	98,6%
RCB2-3	177	50	127	71,8%
Все	602	82	520	86,4%

p<0,005

Далее представлены подгрупповые таблицы (7–9) исследуемых групп.

Кроме того, показатели выживаемости оценивались в зависимости от размера резидуальной опухоли большей по размеру чем T1a и T1b соответственно и степени регресса по шкале RCB (таблицы 9-11).

Т а б л и ц а 7

Показатели 5-летней выживаемости при ER-/ HER2 - в зависимости от шкалы RCB

RCB		N		DFS		OS	
RCB 0		77		71,4% (55)		94,8% (73)	
RCB 1	ypT1a	30	18	70% (21)	66,7% (12)	83,3% (25)	83,3% (15)
	ypT1b		12		75% (9)		83,3% (10)

RCB 2-3	ypT1a	18	3	72,2% (13)	66,7% (2)	77,8% (14)	100% (3)		
	ypT1b		5					60% (3)	80% (4)
	>ypT1b		10					80% (8)	70% (7)

При RCB0 показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 71,4%, а показатель 5-летней общей выживаемости (OS) составил 94,8%. При RCB1 ypT1a 5-летняя DFS составила 66,7%, 5-летняя OS составила 83,3%. При RCB1 ypT1b 5-летняя DFS равнялась 75%, 5-летняя OS равнялась 83,3%. При RCB2-3 ypT1a 5-летняя DFS равнялась 66,7%, 5-летняя OS равнялась 100%. При RCB2-3 ypT1b 5-летняя DFS составила 60%, 5-летняя OS составила 80%. При RCB2-3 > ypT1b 5-летняя DFS составила 80%, 5-летняя OS составила 70%.

В таблице 8 представлены данные о выживаемости при HER2+ позитивном РМЖ в зависимости от патоморфологического ответа на НСТ.

Т а б л и ц а 8

Показатели выживаемости при HER2 3+ (позитивном) в зависимости от патоморфологического ответа по шкале RCB

RCB		N		DFS		OS			
RCB 0		62		79% (49)		90,3% (56)			
RCB 1	ypT1a	28	14	67,9% (19)	71,4% (10)	89,3% (25)	92,9% (13)		
	ypT1b		14					64,3% (9)	85,7% (12)
RCB 2-3	ypT1a	27	3	88,9% (24)	100% (3)	66,7% (18)	66,7% (2)		
	ypT1b		8					87,5% (7)	87,5% (7)
	>ypT1b		16					87,5% (14)	56,3% (9)

HER2+ позитивный РМЖ выявлен у 117 из 602 пациентов (19,4%).

При RCB0 показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 79%, а показатель 5-летней общей выживаемости (OS) составил 90,3%.

При RCB1 ypT1a 5-летняя DFS составила 71,4%, 5-летняя OS составила 92,9%. При RCB1 ypT1b 5-летняя DFS равнялась 64,3%, 5-летняя OS равнялась 85,7%. При RCB2-3 ypT1a 5-летняя DFS равнялась 100%, 5-летняя OS равнялась 66,7%. При RCB2-3 ypT1b 5-летняя DFS составила 87,5%, 5-летняя OS составила 87,5%. При RCB2-3 > ypT1b 5-летняя DFS составила 87,5%, 5-летняя OS составила 56,3%.

Небольшое число пациентов с HER2 + (позитивным) РМЖ категории RCB1 (28 пациентов) и RCB2-3 (27 пациентов) не позволяет достоверно оценить показатели DFS и OS.

В таблице 9 представлены данные о выживаемости при ER+/HER2- в зависимости от патоморфологического ответа на НСТ.

Т а б л и ц а 9

Показатели выживаемости при ER+/HER2-в зависимости от RCB

RCB		N		DFS		OS	
RCB 0		48		89,6% (43)		91,7% (44)	
RCB 1	ypT1a	33	8	78,8% (26)	87,5% (7)	87,9% (29)	87,5% (7)
	ypT1b		25		76% (19)		88% (22)
RCB 2-3	ypT1a	132	7	78,8% (104)	57,1% (4)	72% (105)	71,4% (5)
	ypT1b		12		66,7% (8)		50% (6)
	>ypT1b		113		81,4% (92)		74,3% (84)

ER+ положительный РМЖ (в основном люминальный В) выявлен у 213 из 602 (35,38%) пациентов, подвергшихся неоадьювантной химиотерапии.

При RCB0 показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) равнялся 89,6%, а показатель 5-летней общей выживаемости (OS) составил 91,7%. При RCB1 ypT1a 5-летняя DFS составила 87,5%, 5-летняя OS составила 87,5%. При RCB1 ypT1b 5-летняя DFS равнялась 76 %, 5-летняя OS равнялась 88%. При RCB2-3 ypT1a 5-летняя DFS равнялась 57,1%, 5-летняя OS равнялась 71,4%. При RCB2-3 ypT1b 5-летняя DFS составила 66,7%, 5-летняя OS составила 50%. При RCB2-3 >ypT1b 5-летняя DFS составила 81,4 %, 5-летняя OS составила 74,3 %.

Также среди пациентов, не достигших полного патоморфологического ответа (RCB1-3) были оценены общие показатели местного рецидива и отдаленных метастазов (табл. 10).

Т а б л и ц а 10

Частота местного и отдаленного рецидива заболевания у пациентов с различными ИГХ-подтипами РМЖ не достигших RCB0

Подтип РМЖ	N	Местный рецидив	Отдаленные метастазы
ТНМРЖ	50	11 (20 %)	8 (16 %)
HER2 3+	47	4 (8,51 %)	3 (6,38 %)
ER + / HER2 -	82	2 (2,44 %)	3 (3,66 %)
Всего	179	17 (9,5 %)	14 (7,82 %)

Частота возникновения местного рецидива равнялась 9,5%, а частота отдаленных метастазов составила 7,82%.

Как видно из таблицы 10, чаще всего местно-регионарный рецидив возникал у пациентов с ER-/HER2- (ТНМРЖ) (RCB1-3), т.е. не достигших патоморфологически полного ответа на неоадьювантную химиотерапию.

В этой же группе в 2-5 раза чаще, по сравнению с другими подтипами, возникали отдаленные метастазы в различные органы и системы. Реже всего местный и отдаленный рецидивы наблюдались при ER+/HER2- (2,44% и 3,66%).

Важно сравнить эти данные, касающиеся пациентов с первично местно-распространенными II–IIIА стадиями и достигших минимального резидуального заболевания (RCB1-3), с данными о безрецидивной выживаемости пациентов с первично-минимальным РМЖ (pT1a,b pN0) (таблица 11).

Т а б л и ц а 11

Частота местного и отдаленного рецидива заболевания у пациентов с первично-минимальным РМЖ уpT1a,bN0, не подвергавшихся неоадьювантному системному лечению

Подтип РМЖ	N	Местный рецидив	Отдаленные метастазы
ER- (ТНМРЖ)	28	4 (14,3%)	2 (7,1 %)

HER2 3+	50	5 (10 %)	2 (4 %)
ER + / HER2 -	69	2 (2,9 %)	5 (7,2 %)
Всего	147	11 (7,5 %)	9 (6,1 %)

Показатель местного рецидива среди пациентов с ER- (ТНPMЖ) PMЖ составил 14,3%, а отдаленное метастазирование выявлено у 7,1%. Показатель местного рецидива среди пациентов с ER+/HER2- PMЖ составил 2,9 %, а отдаленное метастазирование выявлено у 7,2%. Показатель местного рецидива среди пациентов с HER2+ положительным PMЖ составил 10%, а отдаленное метастазирование выявлено у 4%.

Анализ эффективности различных схем проводимой неоадьювантной системной терапии в достижении частичного и полного клинического (сPR, сCR) и патоморфологического (ypT1a,b и ypT0 ypN0) ответов

Проведен анализ эффективности различных схем проводимой неоадьювантной системной терапии в достижении частичного и полного клинического (сPR, сCR) и патоморфологического (ypT1a,b и ypT0 ypN0) ответов при различных биологических подтипах PMЖ.

Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии при ER-/HER2- подтипе PMЖ указана в таблице 12 и графически отражена на рисунках 4, 5.

Т а б л и ц а 12

Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии при ER-/HER2 (ТНPMЖ) – подтипе PMЖ

Схема ХТ	RCB0	RCB 1		RCB 2–3			Всего
CAP	16 (69,5%)	7 (30,4%)		-			23
		ypT1a -5	ypT1b -2				
AC–TC	38 (61,3%)	16 (25,8%)		8 (12,9%)			62
		ypT1a - 10	ypT1b - 6	ypT1a 2	ypT1b 3	<ypT1b - 3	
AC–T	23 (57,5%)	7 (17,5%)		10 (25%)			40
		ypT1a - 3	ypT1b - 4	ypT1a - 1	ypT1b - 2	<ypT1b - 7	
Всего	77 (61,6%)	30 (24%)		18 (14,4%)			125

В данном исследовании схемы, включающие соли платины, использованы у 85 из 125 пациентов (68%). Таким образом, RCB0 достигнуто у 77 из 125 пациентов (61,6%) с ER-/HER2- РМЖ.

В объединенной группе (CAP + AC-TC) включающей соли платины (carboplatin), RCB0 достигнуто у 54 из 85 (63,53%) пациентов. В группе стандартной терапии (AC-T) RCB0 достигнуто у 23 из 40 (57,5%) пациентов ($p=0,0064$). При прямом сравнении схемы CAP против стандартной AC-T отличие более значимые: 69,5% против 57,5% ($p=0,052$).

Минимальные резидуальные заболевания (ypT1a,b ypN0 или RCB1) выявлены у 30 из 125 (24%). Здесь также видно преимущество неoadъювантной терапии, включающей карбоплатин: CAP – 30,4%, AC-TC – 25,8%, AC-T – 17,5%) ($p=0,064$) (таблица 12; рисунки 4, 5).

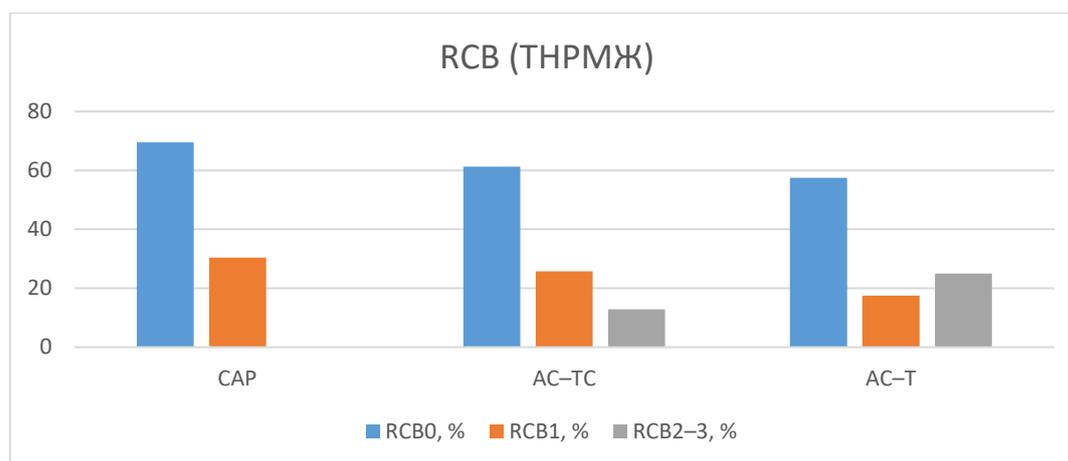


Рисунок 4. Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB в зависимости от схемы неoadъювантного системного лечения при ER-/HER2-РМЖ

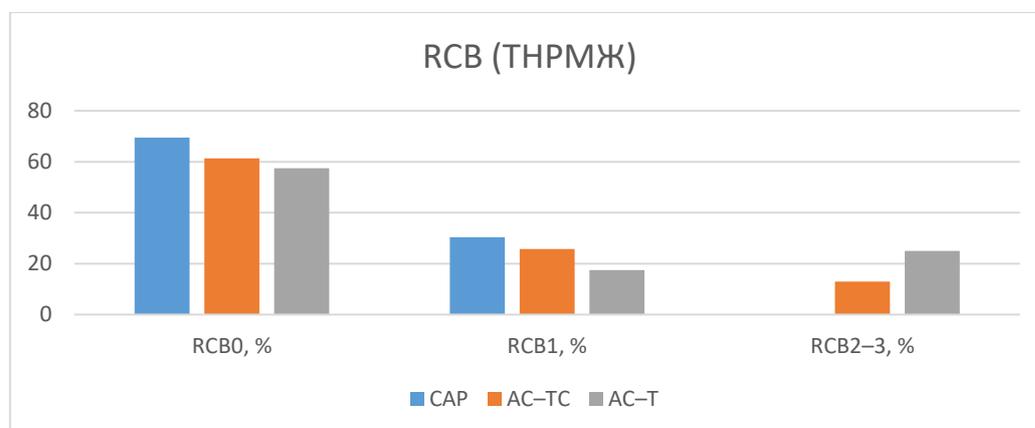


Рисунок 5. Достижение патоморфологического полного ответа (RCB0) и частичного ответа (RCB1 – 3) при различных схемах неoadъювантной терапии (доп. рис. 4)

Из рисунка 5 видно, что наиболее высокая частота достижения RCB0 наблюдалась в группе пациентов, получавших НСТ по схеме CAP.

Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии при HER2+ позитивном подтипе РМЖ указана в таблице 13 и графически отражена на рисунках 6, 7.

Т а б л и ц а 13

Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неоадьювантной системной терапии при HER2+позитивном РМЖ

Схема НСТ	RCB0	RCB 1		RCB 2-3			Всего
AC-TH	32 (47,8%)	14 (20,9%)		21 (31,3%)			67
		ypT1a - 5	ypT1b - 9	ypT1a - 2	ypT1b - 4	<ypT1b - 15	
AC-DHP	16 (57,1%)	8 (28,6%)		4 (14,3%)			28
		ypT1a - 5	ypT1b - 3	ypT1a - 1	ypT1b - 2	<ypT1b - 1	
TCHP	14 (63,3%)	6 (27,3%)		2 (9,1%)			22
		ypT1a - 4	ypT1b - 2		ypT1b - 2		
Всего	62 (52,9%)	28 (23,93%)		27 (23,08%)			117

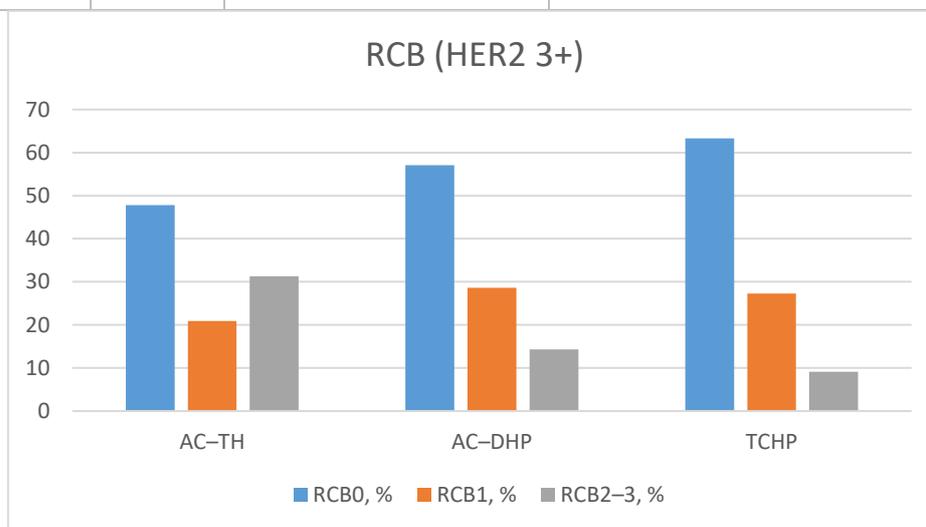


Рисунок 6. Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неоадьювантного системного лечения при HER2+ положительном РМЖ

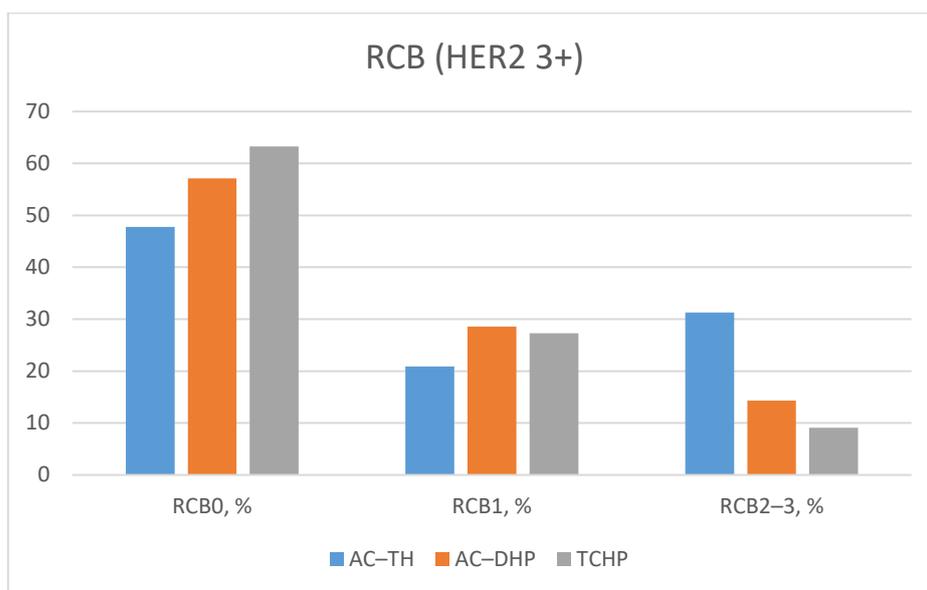


Рисунок 7. Достижение патоморфологического полного ответа (RCB0) и частичного ответа (RCB1, RCB2–3) при различных схемах неoadъювантной терапии HER2+ положительного РМЖ (доп. рис. 6)

Полный патоморфологический ответ (pCR или RCB0 или ypT0/is ypN0) достигнут у 62 из 117 пациентов (52,99%). Чаще всего (63,3%) pCR достигался у пациентов, получавших в последние 3 года стандартную терапию по схеме TCHP.

52 пациента из 117 с HER2+ положительным РМЖ (44,9%) достигли минимальной резидуальной категории в самой молочной железе, но с резидуальными регионарными лимфоузлами у 27 пациентов (23%). Достижение патоморфологического полного ответа (pCR или RCB0) наблюдалось чаще после неoadъювантных режимов, включая кроме химиотерапии, два анти-HER2 таргетных препарата (трастузумаб + пертузумаб). Такой ответ получен у 30 из 50 пациентов (60%) в сравнении с 47,8% в группе получавших один трастузумаб + химиотерапию ($p < 0,05$). Достижение минимального резидуального РМЖ (RCB1 или ypT1a,b ypN0) наблюдалось у 14 пациентов (28%) получавших трастузумаб + пертузумаб + НСТ, против 20,9% у получавших один трастузумаб + НСТ ($p < 0,05$).

Степень патоморфологического ответа по шкале RCB в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии при ER+/HER2- подтипе РМЖ указана в таблице 14 и графически отражена на рисунках 8, 9.

**Зависимость оценки патоморфологического исследования по системе RCB от схемы
НСТ при РМЖ ER+/HER2- подтипа**

Схема НСТ	RCB0	RCB1		RCB2–3			Всего
АС–Т	24 (27,0 %)	19 (21,3 %)		46 (51,7%)			89
		ypT1a 5	ypT1b - 14	ypT1a 3	ypT1b - 3	>ypT1b - 40	
FAC	24 (27,6 %)	14 (16,1 %)		49 (56,3%)			87
		ypT1a - 3	ypT1b - 11	ypT1a - 2	ypT1b - 5	>ypT1b - 42	
ГТ	-	-		37 (100%)			37
				ypT1a - 2	ypT1b - 4	>ypT1b - 31	
Всего	48 (22,54%)	33 (15,49%)		132 (61,97%)			213

ER+положительный является наиболее часто встречающимся подтипом РМЖ и важным для дальнейшего изучения.

Частота достижения RCB0, pCR оказалась относительно невысокой (27% и 27,6%) в группах пациентов, получавших системную химиотерапию (АС-Т, FAC) 48 из 176. Все пациенты (37 из 213), получившие неоадьювантную гормонотерапию, оказались в группе RCB2-3, в которой достижение размера опухолевого узла >ypT1a,b позволило выполнить органосохраняющую операцию у большинства пациентов.

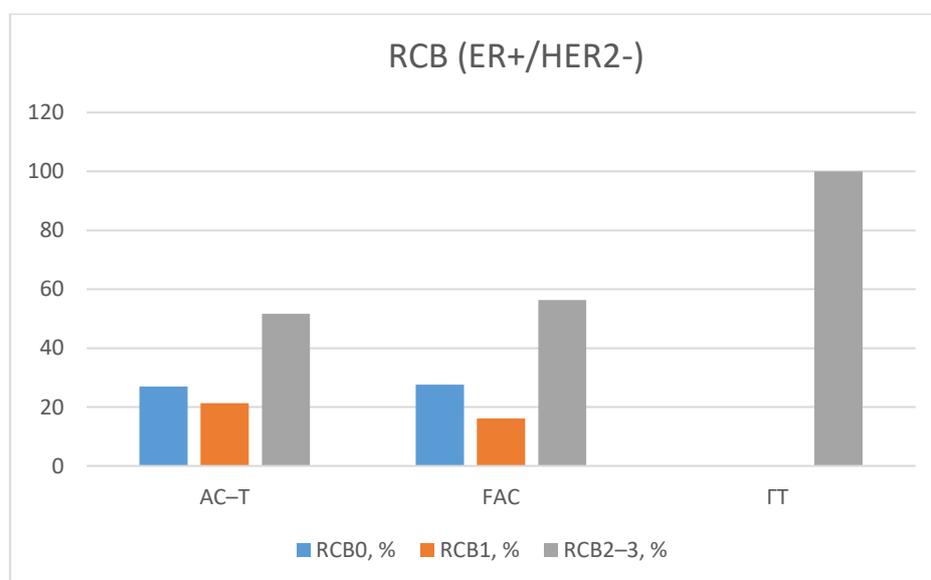


Рисунок 8. Распределение по шкале оценки RCB в зависимости от схемы неоадьювантного системного лечения при ER+/HER2-

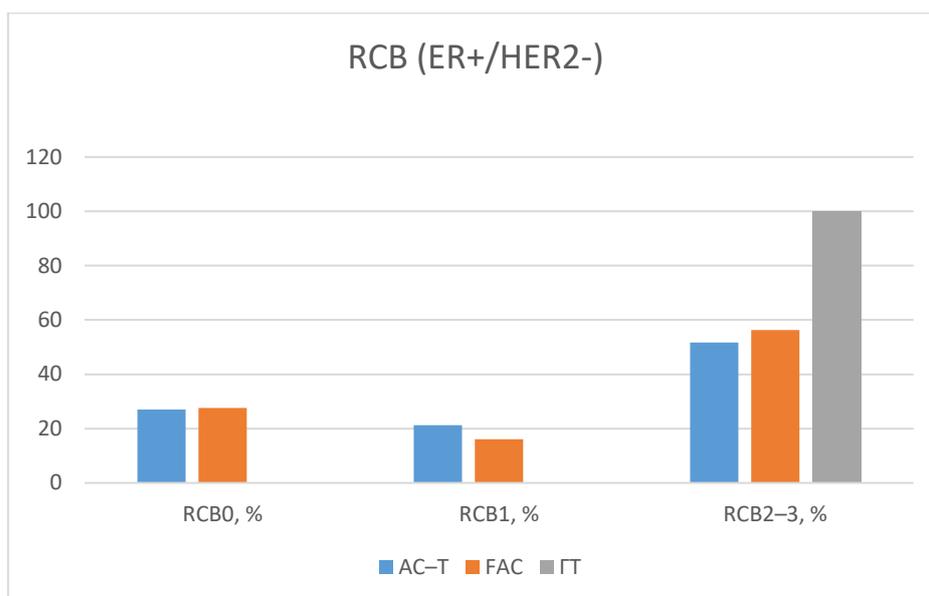


Рисунок 9. Достижение полного патоморфологического ответа (RCB0) по сравнению с частичным ответом (RCB1 и RCB2-3) при различных схемах НСТ у пациентов с ER+ положительным РМЖ (доп. рис. 8)

Частота достижения RCB0 (pCR) после НСТ по схеме AC-T составила 27%, после НСТ по схеме FAC – 27,6%, после GT достижения RCB0 в данной группе зарегистрировано не было.

Частота достижения RCB1 после НСТ по схеме AC-T составила 27%, после НСТ по схеме FAC – 27,6%, после GT достижения RCB0 в данной группе зарегистрировано не было.

Частота достижения RCB2-3 после НСТ по схеме AC-T составила 51,7%, после НСТ по схеме FAC – 56,3%, после GT – 100%.

Анализ частоты достижения RCB 1/0 на НСТ в зависимости от биологического фенотипа заболевания

Произведен анализ частоты достижения RCB на НСТ в зависимости от биологического фенотипа заболевания.

Среди включенных в исследование 455 пациентов (таблица 15), подвергшихся неoadьювантной системной терапии, полный патоморфологический ответ (pCR и RCB0) достигнут у 187 (41,1%) пациентов. При этом у пациентов с ER-/HER2- (ТНМРЖ) РМЖ полный патоморфологический ответ достигнут у 77 из 125 (61,6%), у пациентов с HER2+ позитивным РМЖ у 62 из 117 (52,9%), у пациентов с ER+/HER2- РМЖ у 48 из

213(22,5%).

Таким образом, чаще всего полный патоморфологический ответ достигался при самых агрессивных опухолях (ER-/HER2- в 61,6%) и HER2+ положительным (52,9%) и реже всего при гормонозависимом РМЖ (22,5%) (p=0,048).

Достижение, благодаря НСТ, полного патоморфологического ответа опухоли (RCB 0, pCR) или ypT0/is или достижение минимального резидуального заболевания RCB 1 или ypT1a,b) зарегистрировано у 107 из 125 (85,6%) с ER-/HER2- РМЖ; у 90 из 117 (76,92%) пациентов с HER2+ позитивным РМЖ и лишь у 81 из 213 (38,0%) с ER+ РМЖ (p<0,059). Таким образом, выраженная степень патоморфологического ответа, вплоть до RCB0 или RCB1 (минимального резидуального заболевания, ypT1a,b), чаще достигается при наиболее биологически агрессивных подтипах: ER- и HER2+ позитивном РМЖ и ER-/HER2- (ТНМРЖ) РМЖ.

Т а б л и ц а 15

Степень патоморфологического ответа на неоадьювантную терапию (НСТ) при различных суррогатных подтипах РМЖ

Молекулярно-генетический подтип RCB	ER-	HER2 3+	ER + / HER2 -	Всего
RCB 0	77 (61,6%)	62 (52,9%)	48 (22,5 %)	187 (41,1 %)
RCB 1	30 (24 %)	28 (23,9 %)	33 (15,4 %)	91 (20 %)
RCB 2–3	18 (4,4%)	27 (23,1 %)	132 (61,9 %)	177 (38,9 %)
Всего	125	117	213	455

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведенном нами анализе данных выяснилось, что показатели выживаемости (DFS и OS) у пациентов с минимальной резидуальной опухолью, после проведенной неоадьювантной системной терапии, оказались не сопоставимы с аналогичными показателями в группе пациентов с первично-

минимальным РМЖ. В нашем исследовании в группе пациентов с первично минимальным инвазивным РМЖ (подтвержденным по патоморфологическому исследованию), показатель 5-летней общей выживаемости (OS) составил 98,6%, а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) составил 86,4%. В группе пациентов с минимальной резидуальной опухолью (ypT1a,bN0), аналогичные показатели составили 86,8% и 72,5% соответственно.

Дополнительно в нашем исследовании мы оценили показатели выживаемости среди различных ИГХ подтипов РМЖ в зависимости от степени патоморфологического регресса по шкале RCB. Было выявлено, что при ER+ карциноме реже всего происходит достижение pCR. Интересным остается факт, что при изучении отдаленных результатов, показатели безрецидивной и общей выживаемости в этой группе, при достижении как патоморфологического полного ответа (RCB0) (89,6% и 91,7%), так и при резидуальном минимальном раке (RCB1) (78,8% и 87,9%), не уступают другим биологическим подтипам (TНРМЖ и HER2+позитивному). Безусловно, это остается предметом дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов II-III стадией РМЖ, подвергавшихся НСТ, патоморфологический полный ответ достигнут у 187 (41,1%) пациентов, частичный ответ – у 91 (20%) и у 177 пациентов (38,9%) отмечался менее выраженный ответ. При достижении патоморфологического полного ответа опухоли на НСТ (RCB0), показатели 5-летней безрецидивной (DFS) и общей (OS) выживаемости (DFS – 78,6%; OS – 90,4%) уступают показателям выживаемости пациентов с первично-минимальным РМЖ (pT1a,bN0M0) (DFS – 86,8%; OS – 98,6%).
2. Достижение полного патоморфологического ответа на неoadьювантную системную терапию (pCR или RCB0) при ER+/HER2- демонстрирует высокие показатели 5-летней общей выживаемости (91,7%).
3. Применение неoadьювантной химиотерапии, включающей соли платины (САР, АС-ТС), у пациентов с трижды негативным РМЖ, позволило

достичь патоморфологически полный ответ (pCR или RCB0) у 69,5% пациентов, против 57,5% пациентов после стандартной АС-Т терапии ($p < 0,05$).

4. При местно-распространенном HER2+ позитивном РМЖ, проведение двойной неоадьювантной таргетной терапии (трастузумаб + пертузумаб + химиотерапия, включая таксаны), позволяет достичь патоморфологический полный ответ (pCR или RCB0) у 63,3% пациентов, в сравнении с 47,8% пациентов, получавших трастузумаб + химиотерапию ($p < 0,05$).
5. В когорте пациентов, подвергшихся органосохраняющему лечению, частота достижения RCB0 в группе ER+/HER2- после неоадьювантной химиотерапии – 22,54%, при проведении неоадьювантной гормонотерапии, RCB0 не достигнуто; при HER2+ после неоадьювантной системной терапии – 52,9%; при ER-/HER2- после неоадьювантной химиотерапии – 61,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование современных методик патоморфологического исследования операционного материала (шкала RCB) улучшает планирование дальнейшей постнеоадьювантной терапии.

2. Рекомендуется применение препаратов солей платины при ТНРМЖ увеличивающего вероятность патоморфологических полных и частичных ответов (pCR или RCB0 и RCB1).

3. Двойная блокада (трастузумаб+пертузумаб) вместе с цитотоксической терапией увеличивают частоту pCR или RCB0 у пациентов с HER2+ РМЖ и соответственно улучшает отдаленные результаты лечения.

4. У пациентов с местно-распространенным РМЖ, получавших неоадьювантную системную терапию, возможно выполнить безопасную органосохраняющую операцию, включая биопсию сигнальных лимфатических узлов, с высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением продолжения разработки данной темы являются исследования, направленные на изучение геномных сигнатур, опухолевого микроокружения, включая иммунологические признаки (TILs, PD-L1), а также поиск новых прогностических и предиктивных биомаркеров, улучшающих планирование эффективной системной терапии РМЖ.

Также перспективным направлением является дальнейший поиск эффективных лучевых методов подтверждения полного или частичного патоморфологического ответа опухоли на проводимую неоадьювантную системную терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛД	– аксиллярная лимфодиссекция
БСЛУ	– биопсия сигнального лимфоузла
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГТ	– гормонотерапия
ИГХ	– иммуно-гистохимическое (исследование)
ЛТ	– лучевая терапия
ММГ	– маммография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСТ	– неоадьювантная системная терапия
ОР	– отношение рисков
РМЖ	– рак молочной железы
СЗФО	– Северо-Западный федеральный округ
ТН	– трижды негативный
ТНPMЖ	– трижды негативный рак молочной железы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
BI-RADS	– Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA	– гены рака молочной железы
DCIS	– дуктальная карцинома in situ

DFS (БРВ)	– безрецидивная выживаемость
EIC	– extensive Intraductal Component – обширный внутрипротоковый компонент
ER	– рецептор эстрогена
HER2	– human epidermal receptor growth factor receptor 2 – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
HR	– hazard ratio – отношение рисков
OS (ОВ)	– overall survival – общая выживаемость
pCR	– полный патоморфологический регресс опухоли
PD-1	
и/или PD-L1	– Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели
PR	– рецептор прогестерона
RCB	– residual cancer burden – остаточное ложе опухоли
TILs	– опухоль инфильтрирующие лимфоциты

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Pesotsky R., V. Semiglazov, S. Ereschenko, A. Bessonov, A. Emelyanov, T. Tabagua, A. Комуяхов, O. Ivanova, E. Zhiltsova, K. Nikolaev, V. Levchenko, K. Zirov, P. Krivorotko. Effectiveness of breast-conserving treatment for minimal residual tumors after neoadjuvant breast cancer therapy // *The Breast*. – 2021. – Vol. 56. – S61.**
2. Семиглазов В.Ф., Джемялова М.А., Ерещенко С.С., Мунаева Э.Т., Песоцкий Р.С., Целуйко А.И., Емельянов А.С., Донских Р.В., Криворотько П.В. Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы // *Медицинский совет*. – 2020. – №9. – С. 232–241. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241.
- 3. Песоцкий Р.С., Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Соколова М.Д., Моргада В.В., Табагуа Т.Т., Криворотько П.В. Лечение HER2-позитивного раннего (минимального) рака молочной железы // *Фарматека*. – 2022. – Т. 29, №7. – С. 43–48.
doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.43-48.**

4. **Песоцкий Р.С., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю., Емельянов А.С., Семиглазова Т.Ю., Амиров Н., Мортада В.В., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Рычагов К.Ю., Зиров К.Ю., Евсеев В.Н.** Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с резидуальными опухолями (в т.ч. с минимальными формами $ypT1abN0$), с полным патоморфологическим ответом (pCR) после неоадьювантной системной терапии, с первичным минимальным раком молочной железы ($pT1abN0M0$) // Фарматека. – 2023. – Т. 30, №6-7. – С. 59-67. doi:10.18565/pharmateca.2023.6-7.59-67.
5. **Песоцкий Р.С., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Амиров Н., Мортада В.В., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Рычагов К.Ю., Зиров К.Ю., Евсеев В.Н.** Анализ эффективности различных схем неоадьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным РМЖ $cT1-3N1-3M0$ I–III-стадий // Фарматека. – 2023. – Т. 30, №6-7. – С. 94-100. doi: 10.18565/pharmateca.2023. 6-7.94-100.