

Место неoadъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере

А.Г. Манихас^{1, 2}, Р.Н. Бабешкин^{1, 2}, Р.М. Палтуев³, Г.М. Манихас^{1, 2}

¹Кафедра онкологии ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 68;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, 56;

³Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоммаммологов»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, 56

Контакты: Роман Николаевич Бабешкин babeshkin_roman@mail.ru

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (РМЖ) — крайне агрессивная форма злокачественных опухолей молочной железы с высоким уровнем метастазирования, частым возникновением рецидивов и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ.

Цель исследования — разработка и внедрение в клиническую практику ГКОД оптимизированной тактики лечения больных трижды негативным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование была включена 201 пациентка (21–90 лет, средний возраст 52 года), проходившая лечение в первом отделении Санкт-Петербургского ГКОД в период с 2005 по 2011 г. У всех пациенток до начала лечения был верифицирован инвазивный РМЖ IA–IIIC стадии с тройным негативным фенотипом по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала. В качестве неoadъювантного режима проводилась стандартная химиотерапия по схемам FAC, CMF и таксансодержащей схеме. Степень лечебного патоморфоза оценивали согласно классификации Miller–Payne (2003), которая была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациенток в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли.

Результаты. Проведена оценка 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени достижения патоморфологического регресса и степени гистологической злокачественности. Прослеживается четкая зависимость 3-летней БРВ от степени гистологической дифференцировки опухоли. Прослежена обратная корреляция высокой степени гистологической злокачественности с коротким безрецидивным периодом. Заболевание прогрессировало у больных, имеющих высокую степень гистологической злокачественности.

Заключение. Наибольшей эффективности удалось достичь у пациенток, получающих химиотерапевтическое лечение с добавлением таксанов. Пациенткам, имеющим высокую степень гистологической злокачественности, целесообразно назначение таксансодержащих режимов химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, неoadъювантное лечение, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, таксаны

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-2-26-34

The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

A.G. Manikhas^{1, 2}, R.N. Babeshkin^{1, 2}, R.M. Paltuev³, G.M. Manikhas^{1, 2}

¹ Department of Oncology at the Faculty of Postgraduate Education of the First St. Petersburg Academician State Medical University named after I.P. Pavlov; 68 Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

² State Budgetary Healthcare Institution “St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia;

³ All Russian public organization “Russian society of oncomammologists”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

Introduction. Triple-negative breast cancer (BC) is very aggressive form of breast malignancies with high levels of dissemination, frequent recurrence and poor survival rate, as compared to other breast cancer subtypes.

Aim of the study — development and introduction of optimized treatment strategy of patients with triple-negative breast cancer into the clinical practice of City Clinical Oncological Dispensary.

Materials and methods. The study included 201 patients (21–90 years, mean age 52 years) who were treated in the first department of St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary from 2005 to 2011. Stage IA–IIIC invasive breast cancer with triple-negative phenotype according to immunohistochemical study of the tumor material was verified in all the patients before beginning of the treatment. Standard

chemotherapy by FAC, CMF and taxane-containing regimen was used as neoadjuvant chemotherapy. The degree of therapeutic pathomorphism was evaluated according to Miller-Payne (2003) classification, which was designed taking into account an overall survival rate of patients, depending on the degree of pathologic tumor regression.

Results. We performed evaluation of 3-year relapse-free survival, depending on the degree of pathomorphological regression and histological degree of malignancy. There is a clear dependence of the 3-year relapse-free survival on the degree of histological differentiation of the tumor. We noted an inverse correlation between high degree of histological malignancy with a short relapse-free period. The disease progressed in patients who have a high degree of histological malignancy.

Conclusion. The highest efficiency was achieved in patients receiving chemotherapy with the addition of taxanes. It is advantageous to include taxane-containing chemotherapy regimens in the treatment of patients with a high degree of histological malignancy.

Key words: breast cancer, triple-negative breast cancer, neoadjuvant treatment, relapse-free survival, overall survival, taxanes

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных и вместе с тем одним из самых неоднородных по молекулярно-биологическим критериям заболеваний [1–3]. На сегодняшний день найдено большое количество прогностических факторов, помогающих специалистам в разработке алгоритмов лечения этого гетерогенного заболевания с учетом различной агрессивности опухоли, но говорить о конкретных успехах было бы преждевременно [4–6].

Трижды негативный РМЖ характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с гормональными рецепторами, и генов HER-2/neu [7–10]. Это крайне агрессивная форма рака с высоким риском рецидивирования, быстрым метастазированием и низкой выживаемостью по сравнению с другими молекулярно-биологическими подтипами РМЖ [11–20].

Цель исследования – разработка и внедрение в клиническую практику ГКОД оптимизированной тактики лечения больных трижды негативным РМЖ.

Материалы и методы

На базе первого хирургического (маммологического) отделения Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (ГКОД) проведена работа по изучению и анализу эффективности ранее проведенного неoadъювантного лечения и оптимизации подходов лекарственной терапии больных трижды негативным РМЖ.

Для осуществления поставленной цели в исследовании была включена 201 пациентка (21–90 лет, средний возраст 52 года), проходившая лечение в первом отделении Санкт-Петербургского ГКОД в период с 2005 по 2011 г.

У всех пациенток до начала лечения был верифицирован инвазивный РМЖ I–III стадии с тройным негативным фенотипом по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала [21]. Верификация осуществлялась с помощью трепан-биопсии (core biopsy), обычно использовался многозарядный биопсийный пистолет Magnum с автоматическими биопсийными гильотинными иглами 14–16G для трепан-биопсии (Vard, США). Реже использовали полуавтоматические гильотинные иглы

с интегрированным ручным пружинным механизмом 14–16G (Bloodline, Италия). При невозможности выполнения трепан-биопсии под контролем «глаза» верификация осуществлялась с помощью стереотаксической биопсии на аппарате «Маммотест». Все биопсии проводили под местной анестезией. ИГХ-исследование выполняли только в случаях гистологически подтвержденного инфильтрирующего РМЖ.

ИГХ-исследование выполняли в патоморфологической лаборатории ГКОД. Экспрессию HER-2 оценивали согласно критериям DakoHercep Test. Экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов оценивали полуколичественно при помощи системы гистосчета [22–24].

В упомянутом отделении химиотерапию (ХТ) больным трижды негативным РМЖ проводили по следующим схемам: CMF (циклофосфамид + метотрексат + фторурацил), FAC (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил)/FEC (циклофосфамид + эпирубицин + фторурацил), таксансодержащие режимы (Т, ТС, АТ, ТАС – доцетаксел, доцетаксел + циклофосфамид, доксорубин + доцетаксел, доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид), а в качестве хирургического лечения выполняли радикальную мастэктомию по Madden, либо радикальную секторальную резекцию молочной железы. Для всех выбранных групп была оценена безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) с минимальным временем наблюдения 36 мес.

Статистический анализ исследуемого материала выполнен с использованием международной статистической программы SPSS20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$ (табл. 1) [25].

Как видно из представленных данных, в исследовании вошли женщины в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст $52,0 \pm 0,8$ года). Сформированные нами группы по возрасту, соматическому статусу, стадии процесса и морфологическим характеристикам опухоли оказались сопоставимы. В представленных группах пациентки имели гистологически и иммуногистохимически подтвержденный трижды негативный РМЖ, преимущественно IV–III стадии, в большинстве случаев являющийся инфильтрирующим протоковым раком (схема CMF – 61,3 %, FAC – 55,3 %, таксаны – 68,4 %) III сте-

Таблица 1. Основные характеристики больных, получивших неoadъювантное лечение

Показатель	Число пациенток						
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, лет							
18-44	2	4,5	18	27,7	40	43,5	
45-59	6	13,6	36	55,4	51	55,5	
60-74	22	50	6	9,2	1	1,1	
75-90	14	31,8	5	7,7	0	0	
Соматический статус по шкале ECOG							
0	36	81,8	52	80	81	88	
1	8	18,8	13	20	11	12	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	
Стадия							
IIA	T1N1M0	2	4,5	3	4,6	1	1,1
	T2N0M0	2	4,5	5	7,7	3	3,2
IIB	T2N1M0	4	9	8	12,3	11	12
	T3N0M0	6	13,6	9	13,6	15	16,3
IIIA	T1N2M0	12	9	11	17	18	19,5
	T2N2M0	8	18,2	13	20	22	24
	T3N1-2M0	4	27,3	11	17	18	19,5
IIIB	T4N0-2M0	5	11,4	3	4,6	2	2,2
IIIC	T _{любая} N3M0	1	2,3	2	3	2	2,2
Степень гистологической злокачественности							
G ₁ (n = 20)	2	4,5	6	9,2	12	13	
G ₂ (n = 47)	13	29,5	15	23	19	20,7	
G ₃ (n = 134)	29	66	44	67,7	61	66,3	
Морфологическая характеристика							
Неспециализированный тип (протоковый рак) (n = 126)	27	61,3	36	55,3	63	68,4	
Дольковый рак (n = 60)	14	31,8	24	37	22	24	
Смешанный (сочетание долькового с протоковым) и др., в том числе метапластический, муцинозный рак (n = 15)	3	6,8	5	7,7	7	7,6	

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от количества циклов химиотерапии в неoadьювантном режиме

Количество циклов химиотерапии	Число пациенток					
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	3	4,7	17	18,5
3	4	9,1	7	10,8	25	27,2
4	8	18,2	32	49,3	36	40
5	5	11,4	8	12,3	6	6,5
6	14	31,9	6	9,2	8	8,7
7	3	6,9	5	7,7	0	0
8	10	22,8	4	6,1	0	0
Среднее количество циклов химиотерапии на группу	5,8		4,4		3,6	

Таблица 3. Оценка частоты и полноты достигнутого лечебного эффекта после неoadьювантной химиотерапии

Количество циклов химиотерапии	Число пациенток					
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Полный регресс	2	4,5	4	6,5	40	43,4
Частичный регресс	7	16	29	44,6	28	30,4
Стабилизация	27	61,3	23	35,3	18	19,5
Общий ответ	36	81,8	61	93,8	86	93,5
Прогрессирование	8	18	9	13,8	6	6,5
Всего	44	100	65	100	92	100

пени гистологической злокачественности (схема CMF – 66,0 %, FAC – 67,7 %, таксаны – 66,3 %).

В качестве неoadьювантного режима проводилась стандартная ХТ по схемам FAC, CMF и таксансодержащим схемам (табл. 2).

Результаты и обсуждение

На основе полученных данных произведен расчет среднего количества курсов ХТ в каждой группе. Для группы пациенток, пролеченных в неoadьювант-

ном режиме по схеме CMF, средняя длительность составила 5,8 цикла, для схемы FAC – 4,4 цикла и для таксансодержащих режимов – 3,6 цикла. Как видно из таблицы, некоторые больные получили 2–3 цикла ХТ, это связано с плохой переносимостью химиопрепаратов или возникновением каких-либо побочных эффектов, не позволяющих продолжить лечение.

В нашей работе была оценена частота и полнота достигнутого лечебного эффекта после неoadьювантной ХТ (табл. 3).

Степень лечебного патоморфоза оценивали согласно классификации Miller – Payne (2003), которая была разработана с учетом показателей ОВ пациенток в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли, учитывающей при этом состояние лимфатических узлов, в соответствии с которой патоморфоз представлен 5 степенями [26]:

I – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа;

II – незначительное уменьшение клеточности (30 % опухоли);

III – сокращение числа опухолевых клеток от 30 до 90 %;

IV – выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток (> 90 % клеточных потерь);

V (pCR) – опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются.

В табл. 3 наглядно отображается преимущество схем, содержащих препараты таксанового ряда, в частоте наступления полного патоморфологического регресса (93,5 %). Особо подчеркнем, что большинство (более 80 %) пациенток ответили на лекарственное лечение вне зависимости от выбранной схемы, для химиотерапевтического лечения по схеме FAC достижение общего ответа было получено в 93,8 % случаев, для CMF – 81,8 %.

В нашей работе было оценено общее число больных, у которых выявлено прогрессирование после неoadъювантной ХТ в зависимости от степени гистологической злокачественности (G). Степень злокачественности опухоли оценивалась по Ellison – Elston: G₁ степень злокачественности – низкая, G₂ степень злокачественности промежуточная – умеренная, G₃ степень злокачественности – высокая [27, 28] (табл. 4).

В зависимости от подсчета баллов определялась степень злокачественности опухоли (G): 3–5 баллов – G₁, 6–7 баллов – G₂, 8–9 баллов – G₃.

Таблица 4. Шкала оценки Ellison Elston

Признак	Баллы	
Тубулярное строение (формирование опухолевых желез)	большое количество (> 75 %)	1
	умеренное (10–75 %)	2
	мало или ни одного (< 10 %)	3
Ядерный полиморфизм:	слабовыраженный полиморфизм клеток	1
	средневыраженный полиморфизм клеток	2
	выраженный полиморфизм клеток	3
Подсчет митозов (зависит от микроскопа (NikonLabophot)):	0–5 митозов	1
	6–10 митозов	2
	>11 митозов	3

Применительно к степени гистологической злокачественности нами проведена оценка времени до прогрессирования в период проведения химиотерапевтического лечения (табл. 5).

Как видно из табл. 5, прогрессирование наблюдали в группе больных с неблагоприятным типом опухоли по гистологическим параметрам G₃ (схема CMF – 50 %, FAC – 44,5 %, таксаны – 66,7 %). Обращает на себя внимание тот факт, что прогрессирование заболевания наступало раньше у пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение по схеме CMF (50 %).

Основными показателями эффективности неoadъювантной ХТ является достижение полного патоморфологического регресса (табл. 6).

Как видно из табл. 6, большинство полных патоморфологических регрессов было достигнуто у пациенток, имеющих I и II степени гистологической злокачественности. Наилучших результатов удалось достичь у пациенток, получающих таксаносодержащие режимы. У больных, имеющих III степень гистологической злокачественности (G₃), получивших химиотерапевтическое лечение по схе-

Таблица 5. Распределение больных с выявленным во время лечения прогрессированием в зависимости от степени гистологической злокачественности

Степень злокачественности	Число пациенток							
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксаносодержащие режимы (n = 92)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G ₁ (n = 20)	1	12,5	2	22,3	0	0	3	1,5
G ₂ (n = 47)	3	37,5	3	33,4	2	33,4	8	3,9
G ₃ (n = 134)	4	50	4	44,5	4	66,7	12	5,9
Всего (n = 201)	8	18,1	9	13,8	6	6,5	23	11,4

Таблица 6. Распределение больных, у которых был достигнут полный патоморфологический регресс после неoadъювантной химиотерапии

Степень злокачественности	Число пациенток							
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G ₁ (n = 20)	1	2,2	3	4,6	12	13	16	7,9
G ₂ (n = 47)	1	2,2	1	1,5	20	21,7	22	11
G ₃ (n = 134)	0	0	0	0	8	8,7	8	3,9
Всего (n = 201)	2	0,1	4	2	40	20	46	22,9

Таблица 7. Распределение пациенток, у которых достигнут полный патоморфологический регресс, в зависимости от вида хирургического лечения (n = 46)

Число пациенток			
Радикальная мастэктомия		Органосохраняющая операция	
Абс.	%	Абс.	%
35	76,1	11	23,9

мам CMF и FAC, полного патоморфологического регресса достичь не удалось.

Еще одним важным критерием эффективности проведенной неoadъювантной химиотерапии является повышение количества выполненных органосохраняющих операций, обусловленное значительным уменьшением объема опухоли (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что большинству (76,1 %) пациенток была выполнена радикальная мастэктомия. Наш выбор в пользу большего радикализма был обусловлен относительно большим риском локальных рецидивов

после органосохраняющего лечения у данной категории пациенток, что подтверждено данными некоторых авторов (С.М. Perou, 2011). Данная особенность объясняется более частыми явлениями мультицентричного роста опухоли у пациенток с трижды негативным РМЖ (К.Р. Bauer et al., 2007) [29–31]. Необходимо отметить, что всем остальным пациенткам, у которых не был достигнут полный патоморфологический регресс (n = 155), также была выполнена радикальная мастэктомия.

В нашей работе была проведена оценка 3-летней БРВ в зависимости от степени достижения патоморфологического регресса и степени гистологической злокачественности (табл. 8, рис. 1).

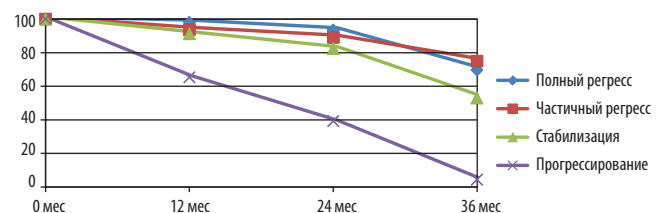


Рис. 1. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени патоморфологического регресса, %

Таблица 8. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени патоморфологического регресса

Период	Полный регресс (n = 46)		Частичный регресс (n = 64)		Стабилизация (n = 68)		Прогрессирование (n = 23)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	0	0	4	6,2	6	8,8	8	34,7	18	8,9
24 мес	3	6,5	7	10,9	12	17,6	14	60,8	36	17,9
36 мес	14	30,4	16	25	20	47	1	4,3	51	25,3
Итого	17	36,9	27	42,1	38	55,8	23	100	105	52,2

Таблица 9. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени гистологической злокачественности после проведения неоадьювантной химиотерапии в неоадьювантном режиме

Степень злокачественности	Число пациенток							
	G ₁ (n = 20)		G ₂ (n = 47)		G ₃ (n = 134)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	1	5	4	8,5	13	9,7	18	8,9
24 мес	2	10	7	14,9	27	20,1	36	17,9
36 мес	3	15	10	21,3	38	28,3	51	25,3
Итого	6	30	21	44,6	78	58,2	105	52,2

Как показывают данные табл. 8, все пациентки, рефрактерные к проведенному неоадьювантному лечению (100 %), имели рецидив заболевания в течение отсуженного 3-летнего периода. Обращает на себя внимание тот факт, что в случаях выявленного полного патоморфологического регресса опухоли после проведения неоадьювантной химиотерапии прогрессирование заболевания возникало в течение первых 3 лет в 30 % случаев.

Показатели 3-летней БРВ больных трижды негативным РМЖ в зависимости от степени гистологической злокачественности выглядели следующим образом (табл. 9, рис. 2).

В представленных данных прослеживается четкая зависимость 3-летней БРВ от степени гистологической дифференцировки опухоли. На рисунке прослежена обратная корреляция высокой степени гистологической злокачественности с коротким безрецидивным периодом. Отчетливо показано, что заболевание прогрессировало у больных, имеющих высокую степень гистологической злокачест-

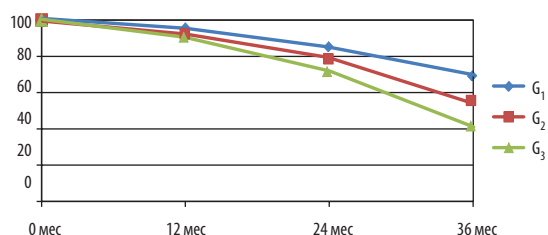


Рис. 2. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости в исследуемых группах пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию, %

венности. Для G₃ БРВ составила 58,2 %, G₂ – 44,6 % и для G₁ – 30 %.

Показатель 3-летней ОВ больных трижды негативным РМЖ безотносительно к степени гистологической злокачественности составил 31,8 % (табл. 10, рис. 3).

Согласно полученным нами данным 3-летняя ОВ в группе пациенток с G₁ была продемонстрирована лучшей выживаемостью – 85 %. В группе больных с G₂

Таблица 10. Трехлетняя общая выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы, получавших лечение в неоадьювантном режиме, в зависимости от степени гистологической злокачественности

Период	Число пациенток							
	G ₁ (n = 20)		G ₂ (n = 47)		G ₃ (n = 134)		Всего (n = 201)	
	(n = 201)	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	0	0	1	2,1	3	2,2	4	2
24 мес	1	5	4	8,5	16	11,9	21	10,4
36 мес	2	10	6	12,7	31	23,1	39	19,4
Итого	3	15	11	23,4	50	37,3	64	31,8

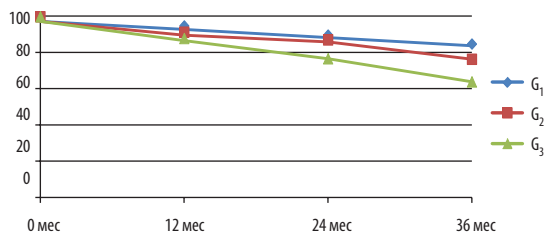


Рис. 3. Трехлетняя общая выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы после неoadъювантного лечения, %

за 3-летний период выживаемость составила 76,6 %, а в группе G₃ – 62,7 %.

Как видно на рис. 3, пациентки с G₃ имели вдвое меньшую продолжительность жизни по сравнению с группами G₁ и G₂.

Заключение

Данные нашей работы позволяют сделать следующие выводы.

- Комплексная лекарственная терапия пациенток, страдающих трижды негативным РМЖ, должна начинаться с назначения ХТ при любой стадии. На нашем опыте было показано, что назначение химиотерапевтических схем, таких как CMF, FAC, таксаносодержащих режимов, было эффективным в той или иной степени, при этом наибольшей эффективности удалось достичь у пациенток, получающих химиотерапевтическое лечение с добавлением таксанов.

- Назначение любой схемы химиотерапевтического лечения приводит к достижению общего эффекта в 80 % случаев (CMF – 81,8 %, FAC – 93,8 % и таксаносодержащие режимы – 93,5 %). В зависимости от выбранной химиотерапевтической схемы эффективность лечения (достижение полной ремиссии) варьировала от 4,5 % для пациенток, получающих ХТ по схеме CMF, до 43,4 % – для получивших таксаносодержащие режимы.

- По нашей оценке, наихудший прогноз был у больных, имеющих III степень гистологической злокачественности, самая высокая эффективность лечения была достигнута у пациенток, получающих таксаносодержащие режимы неoadъювантного химиотерапевтического лечения. Таким образом, пациенткам, имеющим высокую степень гистологической злокачественности (G₃), целесообразно назначение таксаносодержащих режимов ХТ.

- Полученные нами данные позволяют утверждать, что достижение полного патоморфологического регресса ведет к достоверному увеличению 3-летней БРВ.

- Выживаемость больных трижды негативным РМЖ существенно зависела от степени гистологической дифференцировки опухоли. В группе пациенток с G₁ наблюдалась более чем в 2 раза лучшая выживаемость по сравнению с группой G₃.

- Полный патоморфологический регресс в опухолях достигался у больных, имеющих невысокую и среднюю степень гистологической злокачественности (G₁ и G₂).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в Москве и Санкт-Петербурге в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 прил. 1):124–42. [Aksel E.M. The incidence of malignant tumors, and mortality from them in Moscow and St. Petersburg in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2011;22(3 Suppl 1): 124–42. (In Russ.)].
2. Perou C.M., Slied T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2011;406(6797):747–52. [Davydov M.I., Aksel E.M. The incidence of malignant tumors among population of Russia and CIS countries in 2004. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2006;17(3 Suppl 1). 132 p. (In Russ.)].
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями

4. населения России и стран СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3 прил. 1). 132 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignancies in Russia and CIS countries in 2007. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2009; 20(3 Suppl 1). 158. (In Russ.)].
4. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275–81.
5. Carey L., Perou C., Livasy C. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. JAMA 2006;295:2492–502.
6. Демидов С.М., Дорофеев А.В., Сазонов С.В. Некоторые закономерности экспрессии Estrogen, Progesterone Receptor и KI-67 на опухолевых клетках карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал 2010;(12):68–71. [Demidov S.M., Dorofeev A.V., Sazonov S.V. Some patterns

- of Estrogen, Progesterone Receptor and KI-67 expression on tumor cells of breast carcinoma. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine 2010;(12):68–71. (In Russ.)].
7. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11 (4): 203–16. [Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. 2010 (In Russ.)].
8. Лимарева С.В. Таксаны в адъювантной и неoadъювантной терапии рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(4):15–23. [Limareva S.V. Adjuvant and neoadjuvant therapy of breast cancer with taxanes. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors 2010;(4):15–23. (In Russ.)].
9. Литвяков Н.В., Слонимская Е.М., Гарбуков Е.Ю. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неoadъювант-

- ной химиотерапии. Вопросы онкологии 2013;(3):334–40. [Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Garbukov E.Yu. Association of metastasis-free survival in patients with breast cancer and changes in expression vector of multidrug resistance gene in tumors during neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2013; (3):334–40. (In Russ.)].
10. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы. Уральский медицинский журнал 2014;(2):78–80. [Manikhas A.G., Babeshkin R.N. Modern view on the problem of triple-negative and basal cell-like breast cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine* 2014;(2): 78–80. (In Russ.)].
11. Мерабишвили В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование). Российский онкологический журнал 2012;(3):25–9. [Merabishvili V.M. Observed and relative survival of cancer patients (population study). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2012;(3):25–9. (In Russ.)].
12. Мурзина Ю.А., Демидов С.М., Демидов Д.А., Ирих Т.О. Гормонотерапия – как метод лечения рака молочной железы у пациенток старше 70 лет. Уральский медицинский журнал 2015;(7):34–8. [Murzina Yu.A., Demidov S.M., Demidov D.A., Irih T.O. Hormone therapy as a method of breast cancer treatment in patients over 70 years. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine* 2015;(7):34–8. (In Russ.)].
13. Поддубная И.В., Карселадзе Д.А. «Тройной негативный» рак молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3):12–9. [Poddubnaya I.V., Karseladze D.A. «Triple-negative» breast cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(3):12–9. (In Russ.)].
14. Поддубная И.В., Карселадзе А.И., Кулевич Е.Е. Морфология тройного негативного рака молочной железы. Архив патологии 2010;72(2):8–12. [Poddubnaya I.V., Karseladze A.I., Kulevich E.E. Morphology of triple-negative breast cancer. *Arkhiv patologii = Archives of pathology* 2010;72(2):8–12. (In Russ.)].
15. Поддубная И.В. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;22(1):71–6. [Poddubnaya I.V. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences* 2010;22(1):71–6. (In Russ.)].
16. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2008; (2 прил.): 14–22. [Portnoy S.M. Treatment of locally advanced breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;(Suppl 2):14–22. (In Russ.)].
17. Семиглазов В.Ф. Основные результаты клинических исследований в онкологии в 2009 году. Фарматека 2010;(6):16–20. [Semiglazov V.F. Main results of clinical studies in oncology in 2009. *Farmateka = Pharmateca* 2010;(6):16–20. (In Russ.)].
18. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазов В.В. и др. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 360 с. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Semiglazov V.V. et al. *Breast Cancer. Chemotherapy and targeted therapy*. М.: MEDpress-inform, 2012. 360 p. (In Russ.)].
19. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Лечение «трижды негативного» рака молочной железы. Фарматека 2009;(18):16–20. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Treatment of «triple-negative» breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2009;(18):16–20. (In Russ.)].
20. Bidard F.C., Conforti R., Boulet T. et al. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 «triple-negative» breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18(7):1285–6.
21. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтеев Р.М. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;2:30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors* 2014;(2):30–6. (In Russ.)].
22. Grabau D.A., Thropse S.M., Кнооп А. et al. Immunohistochemical assesment of oestrogen and progesterone receptors: correlations with the DCC method and clinical outcome in primary breast cancer patients. *The Breast* 2000;9:208–17.
23. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4): 247–52. [Tulyandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Triple-negative breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2010;11(4):247–52. (In Russ.)].
24. Smith I., Heys S., Hutcheon A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456–66.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data: application of software package: STATISTICA*. М.: Media Sfera, 2006. 312 p. (In Russ.)].
26. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast carcinomas to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320–7.
27. Elston C.W., Ellis I.O. Assessment of histological grade. In: Elston, C. W. and Ellis, I. O. (eds.). *The breast*. Vol. 13. Churchill Livingstone, Edinburgh; New York, 1998. Pp. 356–384.
28. Elston C.W., Ellis I.O., Pinder S.E. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;31:209–23.
29. Birnbaum D., Bertucci F, Ginestier C. et al. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous. *Int J Oncol* 2004;25(2):249–58.
30. Carey L.A. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2010;15 Suppl 5:49–56. doi: 10.1634/theoncologist. 2010-S5–49.
31. Bauer K., Brown M., Cress R. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) – negative, progesterone receptor (PR) – negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* 2007;109:1721–8.