

## Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы

А.Д. Зикийраходжаев<sup>1–3</sup>, М.А. Фролова<sup>4</sup>, Е.А. Рассказова<sup>1</sup>, Е.В. Глазкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ), частота которого составляет 10–24 %, в последние годы является одним из наиболее изучаемых подтипов в связи с агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней. **Цель исследования** — оценить эффективность различных режимов неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ), в том числе в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA 1, 2, CHEK2.

**Материалы и методы** — в исследование включены 40 пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ. Период наблюдения — с 2012 по 2016 г., хирургическое лечение пациенткам выполнено в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Медиана возраста пациенток составила 45,9 (31–69) года. Все больные получали НАПХТ в различных режимах. Далее пациенткам было выполнено хирургическое лечение в различном объеме (от радикальных мастэктомий до резекций), а также в 25 % случаев проведены реконструктивные операции на молочной железе. У 5 пациенток с мутациями в генах BRCA1, -2 выполнена профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом, 2 пациентки отказались от профилактической мастэктомии, у 1 с наличием мутации гена CHEK2 был диагностирован первично-множественный метастатический рак молочных желез, ранее ей не выполняли профилактическую мастэктомию и через 6 лет реализовался рак во второй молочной железе.

**Результаты.** В исследовании пациенток в возрасте до 40 лет было 11 (27,5 %), в группе с мутациями в генах BRCA1, -2, CHEK2 — 4 (50 %).

В проведенном исследовании показана высокая эффективность режимов НАПХТ по схеме AC + T и еженедельного введения доксорубина 25 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина 30 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксела 100 мг/м<sup>2</sup>. Достижение лечебного патоморфоза IV степени при НАПХТ по схеме AC + T — 50,0 ± 7,9 %, при интенсифицированном режиме — 62,5 ± 12,5 %.

Проведенное исследование показало высокую эффективность режимов НАПХТ по схеме AC + T и еженедельного введения доксорубина 25 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина 30 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксела 100 мг/м<sup>2</sup>.

Медиана времени наблюдения за данной группой пациенток составила 22,1 мес, за данный период прогрессирование болезни выявлено у 3 пациенток: у 1-й больной продолженный рост на грудной стенке и метастазы в головной мозг, у 2-й пациентки — метастазы в легкие и в надключичные лимфатические узлы, у 3-й пациентки — метастазы в мозжечок. При этом у всех трех пациенток лечебный патоморфоз IV степени не был достигнут.

**Выводы.** Проведенное исследование показало высокую эффективность НАПХТ у больных тройным негативным подтипом РМЖ различных стадий, частота достижения объективного ответа составила 90,0 ± 4,7 %, лечебного патоморфоза IV степени — 50,0 ± 7,9 %.

Достижение IV степени лечебного патоморфоза при НАПХТ по схеме AC + T — 50,0 ± 7,9 %, при интенсифицированном режиме — 62,5 ± 12,5 %. Частота лечебного патоморфоза IV степени была выше у больных с наследственной формой заболевания (62,5 ± 18,3 %) по сравнению с группой со спорадическим РМЖ (46,9 ± 8,8 %),  $p > 0,05$ . Во всей группе 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,5 %, а общая 2-летняя выживаемость — 95 %.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, подтипы рака; тройной негативный подтип, неоадьювантная полихимиотерапия, лечебный патоморфоз, комплексное лечение, мутации генов BRCA1, -2, наследственные формы РМЖ, профилактические мастэктомии, реабилитация

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26

### Treatment of triple-negative breast cancer

A.D. Zikiryakhodjaev<sup>1–3</sup>, M.A. Frolova<sup>4</sup>, E.A. Rasskazova<sup>1</sup>, E.V. Glazkova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P. A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkiskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia; 6 Miklikho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashira Highway, Moscow 115478, Russia

The rate of triple-negative breast cancer is 10–24 %, and in recent years it's one of the most studied subtypes of breast cancer due to its clinical aggressiveness and a small number of molecular targets.

**The study objective** is to evaluate effectiveness of different NAPCT regimens including their dependence on the presence of mutations in the *BRCA1*, *2*, *CHEK2* genes.

**Materials and methods.** The study included 40 female patients with triple-negative breast cancer. The patients were monitored from 2012 to 2016; surgical treatment was performed at the P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Median patient age was 45.9 (31–69) years. All patients received neoadjuvant polychemo-therapy (NAPCT) per different regimens. Then the patients underwent surgery of different volume (from radical mastectomies to resections), and in 25 % of cases reconstructive breast surgery was performed. In 5 patients with *BRCA1*, – 2 mutations, prophylactic subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction with an implant was performed; 2 patients refused prophylactic mastectomy; in 1 patient with *CHEK2* mutation, metachronous multiple primary breast cancer was diagnosed, previously she didn't undergo prophylactic mastectomy, and 6 years later cancer in the second breast was diagnosed.

**Results.** The study included 11 patients under 40 (27.5 %), 4 (50 %) of them in the group with mutations in *BRCA1*, –2, *CHEK2*.

The study demonstrated high effectiveness of NAPCT regimens per the AC + T scheme and weekly injections of doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup>, cis-platin 30 mg/m<sup>2</sup>, and paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>. Grade IV treatment pathomorphosis for NAPCT per AC + T scheme was achieved in 50.0 ± 7.9 % cases, for intensified regimen – in 62.5 ± 12.5 % cases.

Median follow-up duration for this patient group was 22.1 months, and during this time disease progression was observed in 3 patients: in the 1st patient continued growth on the thoracic wall and brain metastases were diagnosed, in the 2nd patient – lung and supraclavicular lymph nodes metastases, in the 3rd patient – metastases in the cerebellum. In all of these patients, grade IV treatment pathomorphosis wasn't achieved.

**Conclusions.** The study demonstrated high effectiveness of NAPCT in patients with triple-negative breast cancer of different stages: objective response rate was 90.0 ± 4.7 %, grade IV treatment pathomorphosis was 50.0 ± 7.9 %.

Grade IV treatment pathomorphosis for NAPCT per AC + T scheme was achieved in 50.0 ± 7.9 % cases, for intensified regimen – in 62.5 ± 12.5 % cases. Rate of grade IV treatment pathomorphosis was higher in patients with hereditary form of the disease (62.5 ± 18.3 %) compared to the group with sporadic breast cancer (46.9 ± 8.8 %), *p* > 0.05. In all patients, 2-year disease-free survival was 92.5 %, 2-year overall survival was 95 %.

**Key words:** breast cancer, cancer subtypes, triple-negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, treatment pathomorphosis, combination treatment, *BRCA1*, –2 mutations, hereditary breast cancer, prophylactic mastectomy, rehabilitation

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин. В настоящее время в России ежегодно регистрируют более 60 тыс. новых случаев РМЖ (в 2014 г. – 65 088) [1]. В то же время в большинстве стран научные и практические достижения в области ранней диагностики и лечения позволили сократить уровень смертности от РМЖ, что связано с увеличением диагностики начальных стадий. Сегодня можно определить прогноз заболевания, чувствительность к разным видам терапии.

Исторически РМЖ рассматривали как единое заболевание. Развитие науки позволило сначала выделить в отдельную группу гормонозависимые опухоли, затем разделить опухоли по *Her2*-статусу, а далее выделить опухоли, не имеющие практически ни одного из трех маркеров – рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона и гиперэкспрессии *Her2*-рецепторов. В зависимости от выделения той или иной отдельной подгруппы РМЖ меняются и подходы к лечению [2, 3].

Тройной негативный РМЖ, частота которого составляет 10–24 %, в последние годы является одним из наиболее изучаемых подтипов в связи с агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней. Молекулярно-генетический анализ РМЖ с тройным негативным фенотипом показал, что только 70 % таких опухолей

являются базальноподобными, остальные 30 % представляют собой другие биологические подтипы. Кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению обычно принадлежит к низкодифференцированному протоковому, тройным негативным фенотипом обладает ряд опухолей молочной железы с более благоприятным прогнозом. К ним относят медулярный, метапластический, аденокистозный РМЖ [4, 5].

Следует отметить, что понятия «тройной негативный» и «базальноподобный» не являются тождественными. В основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит генотип, предполагающий происхождение опухолевых клеток из наименее дифференцированных (возможно, стволовых) клеток. В клетках базальноподобного РМЖ экспрессированы многие гены, продукты которых обеспечивают типичные характеристики злокачественно трансформированных клеток (подавление апоптоза, высокий уровень неконтролируемой пролиферации и миграции, способность к инвазии), а экспрессия *ER* и *ERBB2* минимальна. Большинство базальноклеточных РМЖ обладают тройным негативным фенотипом, однако 5 % этих опухолей экспрессируют *ER* и *PR*, а 6–12 % – *HER2/neu*. И базальноподобный, и тройной негативный РМЖ часто относят к протоковой аденокарциноме низкой степени дифференцировки с высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом; с наличием центрального некроза или фиброза

и лимфоцитарной инфильтрации. Поиск надежных биомаркеров базальноподобного рака продолжается; в качестве таковых (кроме отсутствия экспрессии *ER* и *HER2/neu*) были предложены *EGFR*, *NGFR*, *c-KIT*, *p63*, *цитокератины CK5/6* и *8/18*, *виментин*, *ламинин*, *нестин*, *остеонектин*, *кавеолин-1*, однако единый диагностический стандарт пока не разработан [2].

Клиническая картина тройного негативного подтипа РМЖ: возраст менее 40 лет, высокий риск развития органных метастазов (легкие, печень), показатели выживаемости ниже, чем при других подтипах [6].

Часто выявляют высокий пролиферативный индекс (средние значения Ki 67 – более 40 %), больные часто выступают носителями мутации *BRCA1* [7].

По данным Д.А. Карселадзе (2010), изучившего 88 пациенток с тройным негативным РМЖ в период наблюдения 1996–2008 гг., выявлены следующие закономерности: встречается в возрастном интервале 41–60 лет, клинически преимущественно I–II стадии (60,2 %), имеет склонность к раннему обширному гематогенному метастазированию, в том числе в головной мозг (4,6 %). Больные тройным негативным РМЖ часто имеют отягощенный семейно-наследственный онкологический анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. При тройном негативном РМЖ у 12,5 % больных развивается двусторонний процесс, чаще метакхронный. Тройной негативный фенотип выявляют во всех вторых опухолях, как синхронных, так и метакхронных, развивающихся через 10–16 лет после удаления первого новообразования [6].

Базальноподобный РМЖ высокочувствителен к неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). В исследовании С. Liedtke и соавт. ретроспективный анализ включал 1118 больных РМЖ I–III стадии, получавших НАПХТ. Лечебный патоморфоз IV степени чаще наблюдался при тройном негативном фенотипе, чем при других подтипах (22 и 11 % соответственно). Несмотря на это, безрецидивная и общая выживаемость больных с тройным негативным фенотипом была статистически значительно хуже, чем при других подтипах. При достижении лечебного патоморфоза IV степени выживаемость больных с тройным негативным фенотипом не отличалась от таковой в группе больных с другими подтипами. Наличие остаточной опухоли после НАПХТ ухудшает прогноз по сравнению с небазальноподобными вариантами [7].

Высокая частота лечебного патоморфоза IV степени зарегистрирована при комбинации антрациклинов и таксанов. Так, при проведении 4 курсов химиотерапии по схеме FAC и после 12 еженедельных введений паклитаксела лечебный патоморфоз IV степени был достигнут с одинаковой частотой (45 %) при базальноподобных и HER-2-позитивных опухолях. При люминальном подтипе лечебный патоморфоз IV степени был достигнут лишь у 6 % [8–11].

Перспективным является интенсифицирование (главным образом за счет сокращения интервалов между курсами, т.е. «уплотнения» дозы) режимов химиотерапии в связи с высоким пролиферативным потенциалом базальноподобных опухолей. Так, применение в адъювантной терапии еженедельного введения паклитаксела позволило на 40 % снизить риск рецидива на протяжении 5 лет у больных с тройным негативным подтипом, аналогичный показатель для больных с гормонозависимыми опухолями составил всего 20 % [12]. В другом исследовании оценили эффективность адъювантной химиотерапии доксорубицином, циклофосфаном и паклитакселем в стандартном режиме (каждые 3 нед) в сравнении с дозоинтенсивным (каждые 2 нед) режимом у больных с отрицательными *ER*, включая тройной негативный фенотип. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших дозоинтенсивный режим, составила 70 и 75 % соответственно, в то время как при использовании стандартного режима аналогичные показатели равнялись 63 и 68 % [4].

Биологическое сходство базальноподобного и *BRCA1*-ассоциированного РМЖ дают основание использовать аналогичные лечебные подходы, в частности направленные на поломки пути *BRCA1*. Неoadъювантная химиотерапия цисплатином в монорежиме позволила достичь лечебного патоморфоза IV степени у 23 % больных с тройными негативными опухолями.

В исследовании R. Torrisi с участием больных местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом частота лечебного патоморфоза составила 86 %, а лечебный патоморфоз IV степени – 40 % при проведении четырех курсов предоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим назначением 3 курсов лечения паклитакселем еженедельно [13].

**Цель исследования** – оценить эффективность различных режимов НАПХТ, в том числе в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1*, *-2*, *CHEK2*.

#### Материалы и методы

В исследование включены больные РМЖ с тройным негативным подтипом. Все пациентки были обследованы до начала лечения: клинический осмотр, УЗИ молочных желез и регионарных зон, маммография, рентгенография или КТ органов грудной клетки, УЗИ или КТ брюшной полости, УЗИ малого таза, скинтиграфия костей скелета. Выполнялась биопсия опухолевого узла молочной железы для гистологической верификации диагноза, а далее иммуногистохимическое исследование. У пациенток с отягощенным семейным анамнезом, а также всех пациенток молодого возраста определяли мутации гена *BRCA1*, *-2*, *CHEK2*.

Все больные получали неoadъювантную химиотерапию в различных режимах. После предоперационной

терапии пациенткам выполнено хирургическое лечение в различном объеме: радикальная резекция молочной железы, радикальные мастэктомии, радикальные подкожные мастэктомии с реконструкцией, пролактические мастэктомии с одномоментной реконструкцией в случае наличия мутаций в генах *BRCA1*, *-2*.

Наиболее значимой для прогноза тройного негативного подтипа является степень достижения лечебного патоморфоза, а именно лечебный патоморфоз IV степени.

Степень лечебного патоморфоза РМЖ определяют по классификации Г.А. Лавниковой: I — опухоль сохранилась, имеются только дистрофические изменения в опухолевых клетках; II — очаги некроза и фиброза, но большая часть опухоли сохранена; III — некроз, фиброз, единичные дегенерированные опухолевые клетки; IV (полный лечебный патоморфоз) — опухолевых клеток не обнаружено. При отсутствии изменений в опухолевой ткани степень лечебного патоморфоза расценивалась как 0.

После планового гистологического исследования обсуждался вопрос о лучевой терапии.

#### Характеристика больных

В исследование включены 40 пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ. Период наблюдения — с 2012 по 2016 г., хирургическое лечение пациенткам выполнено в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Медиана возраста пациенток составила 45,9 (31–69) года. Характеристика пациенток подробно представлена в табл. 1.

Больные получили НАПХТ в следующих режимах:

— САФ — доксорубин (50 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (500 мг/м<sup>2</sup>) + 5-фторурацил (500 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 6 курсов (*n* = 3);

— АС — доксорубин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 6 курсов (*n* = 2);

— АС + Т — доксорубин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела (100 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса (*n* = 12);

— АТ — доксорубин (50 мг/м<sup>2</sup>) + доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 6 курсов (*n* = 5);

— АС + Р — доксорубин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса, с последующим назначением карбоплатина АUC-5 (либо цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса (*n* = 2);

— доксорубин (25 мг/м<sup>2</sup>) + цисплатин (30 мг/м<sup>2</sup>) + паклитаксел (100 мг/м<sup>2</sup>) в еженедельном режиме с поддержкой G-CSF, 8 введений (*n* = 16).

Редукция доз препаратов потребовалась у 3 больных из 16, получавших НАПХТ по последней схеме, что было связано с развитием токсических реакций у пациен-

**Таблица 1.** Характеристика больных раком молочной железы с тройным негативным подтипом, *n* = 40

**Table 1.** Characteristics of patients with triple-negative breast cancer, *n* = 40

Характеристика Characteristic	Число больных, % Number of patients, %
Медиана возраста, годы (мин.—макс.) Median age, years (min.—max.)	45,9 (31–69)
Стадии рака молочной железы: Breast cancer stages:	
T1N0M0	3
T2N0M0	7
T2N1M0	5
T3N0M0	3
T2N2M0	1
T3N1M0	3
T4bN1–2M0	5
T2N3M0	4
T3N3M0	1
T4bN3M0	6
T2N1M1loss	1
T4bN1M1loss	1
Поражение одной молочной железы One breast affected	38
Метахронное поражение молочной железы Metachronous breast cancer	2
Гистологический тип — инвазивный рак неспецифического типа Histological type — invasive cancer not otherwise specified	40
Степень злокачественности: Malignancy grade:	
2-я 2 <sup>nd</sup>	30
3-я 3 <sup>rd</sup>	10
Медиана индекса пролиферации Ki 67 (мин.—макс.) Median proliferation index Ki 67 (min.—max.)	61 (3–95)
Мутации <i>BRCA1</i> , <i>-2</i> (определены у больных): <i>BRCA1</i> , <i>-2</i> mutations (registered in patients):	25/40
<i>BRCA1</i>	7
<i>CHEK2</i>	1

ток. Проведение НАПХТ позволило добиться высокой частоты достижения непосредственного противоопухолевого эффекта по критериям RECIST — объективный ответ был достигнут у 90 % больных (табл. 2).

У 2 пациенток с метастазами в кости дополнительно к НАПХТ проводилась терапия бисфосфонатами.

У 2 пациенток РМЖ IIIС стадии после проведения НАПХТ эффект был расценен как недостаточный для выполнения хирургического лечения, и им была проведена предоперационная лучевая терапия.

Всем пациенткам было выполнено хирургическое лечение в различном объеме.



**Таблица 2.** Противоопухолевый эффект неoadъювантной полихимиотерапии согласно критериям RECIST, N = 40

Table 2. Antitumor effect of neoadjuvant polychemotherapy per RECIST criteria, N = 40

Эффективность терапии Therapy effectiveness	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Полный эффект Complete response	8 (20)
Частичный эффект Partial response	28 (70)
Стабилизация Stabilization	3 (7,5)
Прогрессирование Progression	1 (2,5)

**Таблица 3.** Виды хирургического лечения у больных раком молочной железы, включенных в исследование, N = 40

Table 3. Types of surgical treatment in patients with breast cancer included in the study, N = 40

Виды хирургического лечения Types of surgical treatment	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Радикальная резекция Radical resection	2 (5)
Радикальная мастэктомия Radical mastectomy	24 (60)
Кожесохранная или подкожная мастэктомия с реконструкцией экспандером Skin-sparing or subcutaneous mastectomy with expander reconstruction	10 (25)
Кожесохранная или подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом и сетчатым имплантатом Skin-sparing or subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction with implant or mesh implant	4 (10)

Виды хирургического лечения представлены в табл. 3. При этом 10 пациенткам выполнена кожесохранная или подкожная мастэктомия с реконструкцией экспандером, после лучевой терапии выполнен второй этап реконструкции молочной железы — замена экспандера на имплант, при необходимости выполняли симметризирующие операции на второй молочной железе.

У 5 пациенток с мутациями в генах *BRCA1*, -2 выполнена профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом, 2 пациентки отказались от профилактической мастэктомии, у 1 пациентки с наличием мутации гена *CHEK2* был диагностирован первично-множественный метастатический рак молочных желез, ранее ей не выполня-

ли профилактическую мастэктомию и через 6 лет реализовался рак во второй молочной железе.

### Результаты

В нашем исследовании был проанализирован индекс массы тела у пациенток с тройным негативным подтипом, который составил 25,9, что выше нормы и относится к избыточной массе тела.

В исследовании пациенток в возрасте до 40 лет было 11 (27,5 %), в группе с мутациями в генах *BRCA1*, -2, *CHEK2* — 4 (50 %).

Морфологическое исследование после НАПХТ включало в себя указание размеров остаточной опухоли, состояние тканей молочной железы, число исследованных лимфатических узлов, а также определение степени лечебного патоморфоза как в первичной опухоли, так и в случае метастатических лимфатических узлов, степень лечебного патоморфоза.

Полный лечебный патоморфоз (IV степень по Лавниковой) в первичной опухоли был достигнут у 20 (50,0 ± 7,9 %) больных. Также лечебный патоморфоз был оценен и в лимфатических узлах при наличии в них метастазов РМЖ. Полный лечебный патоморфоз в лимфатических узлах был достигнут у 7 (31,8 ± 10,2 %) больных.

Таким образом, после проведенной предоперационной терапии у 20 из 40 больных (50 %) на момент выполнения хирургического лечения не имелось морфологических признаков остаточной опухоли, что соответствует критериям полного лечебного патоморфоза. Лечебный патоморфоз 0 степени выявлен у 2 пациенток, I степени — у 7, II степени — у 7, III степени — у 4 пациенток (табл. 4).

У одной пациентки с лечебным патоморфозом I степени через 5 мес после лечения диагностированы продолженный рост и метастазы в головной мозг, проводились курсы лучевой терапии на головной мозг и ПХТ, смерть наступила через 8 мес от момента прогрессирования.

У второй пациентки с лечебным патоморфозом 0 степени через 3 мес диагностированы метастазы в легкие, а также поражение надключичных лимфатических узлов, через 3 мес после симптоматической терапии пациентка умерла.

У третьей пациентки с лечебным патоморфозом II степени диагностированы метастазы в мозжечок, через 2 мес после окончания лечения выполнено хирургическое лечение метастазов, в настоящее время пациентка получает курсы химиотерапии.

Таким образом, у 3 (7,5 %) пациенток диагностированы отдаленные метастазы, общая 2-летняя выживаемость составила 95 % (38/40).

### Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую эффективность режимов НАПХТ по схеме AC + T

Таблица 4. Степень лечебного патоморфоза (0 – IV) после курсов неoadъювантной полихимиотерапии

Table 4. Grade of treatment pathomorphosis (0 – IV) after courses of neoadjuvant chemotherapy

Схема терапии Therapy scheme	0	I	II	III	IV
CAF (n = 3)	1		1		1
AC (n = 2)			1		1
AC + T (n = 12)	1	2	3		6
AT (n = 5)		1	1	2	1
AC + P (n = 2)	1				1
Доксорубицин + цисплатин + паклитаксел (n = 16) Doxorubicin + cisplatin + paclitaxel (n = 16)		3	1	2	10

**Примечание.** CAF – доксорубицин (50 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (500 мг/м<sup>2</sup>) + 5-фторурацил (500 мг/м<sup>2</sup>); AC – доксорубицин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>); AC + T – доксорубицин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса, с последующим назначением доцетаксела (100 мг/м<sup>2</sup>); AT – доксорубицин (50 мг/м<sup>2</sup>) + доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup>); AC + P – доксорубицин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>), каждые 3 нед, 4 курса, с последующим назначением карбоплатина AUC-5 (либо цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup>); доксорубицин + цисплатин + паклитаксел – доксорубицин (25 мг/м<sup>2</sup>) + цисплатин (30 мг/м<sup>2</sup>) + паклитаксел (100 мг/м<sup>2</sup>) в еженедельном режиме с поддержкой G-CSF.

**Note.** CAF – doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) + 5-fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>); AC – doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>); AC + T – doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>), every 3 weeks, 4 courses, with subsequent prescription of docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>); AT – doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) + docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>); AC + P – doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>), every 3 weeks, 4 courses, with subsequent prescription of carboplatin AUC-5 (or cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>); doxorubicin + cisplatin + paclitaxel – doxorubicin (25 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatin (30 mg/m<sup>2</sup>) + paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) every week with G-CSF support.

и еженедельного введения доксорубицина (25 мг/м<sup>2</sup>), цисплатина (30 мг/м<sup>2</sup>) и паклитаксела (100 мг/м<sup>2</sup>).

Медиана времени наблюдения за данной группой пациенток составила 22,1 мес за данный период прогрессирование болезни выявлено у 3 пациенток: у 1-й больной продолженный рост на грудной стенке и метастазы в головной мозг, у 2-й пациентки – метастазы в легкие и в надключичные лимфатические узлы, у 3-й пациентки – метастазы в мозжечок. При этом у всех трех пациенток не был достигнут лечебный патоморфоз IV степени.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность НАПХТ у больных тройным негативным подтипом РМЖ различных стадий, частота

достижения объективного ответа составила 90,0 ± 4,7 %, лечебного патоморфоза IV степени – 50,0 ± 7,9 %.

### Выводы

1. Достижение IV степени лечебного патоморфоза при НАПХТ по схеме AC + T – 50,0 ± 7,9 %, при интенсифицированном режиме – 62,5 ± 12,5 %.

2. Частота лечебного патоморфоза IV степени 62,5 ± 18,3 % была выше у больных с наследственной формой заболевания по сравнению с группой со спорадическим РМЖ 46,9 ± 8,8 %,  $p > 0,05$ .

3. Во всей группе 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,5 %, а общая 2-летняя выживаемость – 95 %.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. С. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2016. P. 250. (In Russ.)]
- Рассказова Е.А. Тройной негативный рак молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;5:65–70. [Rasskazova E.A. Triple-negative breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni*
- P.A. Gertsena. = *Oncology. Journal Named after P.A. Herzen* 2014;5:65–70. (In Russ.)].
- 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.)].
- Prat A., Parker J.S., Karginova O. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:68. DOI: 10.1186/bcr2635 PMID: 20813035.
- Kennecke H., Yershalmi R., Woods R. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;4(4):271–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9820. PMID: 20498394.
- Карселадзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с. [Karseladze D.A. Triple-negative breast cancer (clinical and biological characteris-

- tics). Ph. D. dissertation summary. 2010. 25 p. (In Russ.)).
7. 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;2:1275–81. DOI: 10.1200/CKO.2007.14.4147. PMID: 18250347.
  8. Rouzier R., Perou C., Symmans W. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-04–2421. PMID: 16115903.
  9. Sparano J., Wang M., Martino S. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–71. DOI: 10.1056/NEJMoa0707056. PMID: 18420499.
  10. Жукова Л. Г. Клинические и фундаментальные аспекты прогноза и рационального лечения рака молочной железы с тройным негативным фенотипом: Дис. д-ра мед. наук. М., 2015. С. 196. [Zhukova L. G. Clinical and fundamental aspects of triple-negative breast cancer prognosis and rational treatment. MD dissertation. Moscow, 2015. P. 196. (In Russ.)].
  11. Манихас А. Г., Бабешкин Р. Н., Палтуев Р. М. и др. Место неoadъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(2):26–34. [Manikhas A. G., Babeshkin R. N., Paltuev R. M. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Women Reproductive System Tumors*. 2016;12(2):26–34. (In Russ.)].
  12. Игнатова Е. О., Фролова М. А., Петровский А. В. и др. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли* 2016;4:49–57. [Ignatova E. O., Frolova M. A., Petrovsky A. B. et al. Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. *Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors*. 2016;(4):49–57. (In Russ.)].
  13. Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R. et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:667–672. DOI: 10.1007/s00280-007-0652-3. PMID: 18064460.