Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2025, Т. 14, №1, с. 5–12
https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115

P.A. Herzen Journal of Oncology
2025, Vol. 14, №1, pp. 5–12
https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115

Неоадъювантная лекарственная терапия и онкологические результаты лечения больных раком молочной железы I–II стадии

© Е.А. РАССКАЗОВА[1], Л.В. БОЛОТИНА[1], Е.А. ЗАНОЗИНА[1], А.Д. ЗИКИРЯХОДЖАЕВ[1–3]

[1]Московский национальный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить клинико-морфологические предикторы, влияющие на достижение pCR, у больных раком молочной железы (РМЖ) после неоадъювантной терапии (НАТ), а также оценить онкологические результаты в группе с НАТи без нее.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование, для чего было обследовано 984 пациентки с РМЖ I–II стадии, пролеченных в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 по 2022 г., у которых хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

Участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа (*n*=276) — пациентки, получившие на 1-м этапе курсы НАТ, 2-я группа (*n*=708) — лица, перенесшие на 1-м этапе хирургическое лечение.

НАТ в зависимости от биологического типа включала следующие схемы лечения и число курсов: 4АС+4Т при люминальном HER2-негативном типе, 6ТСН или 6ТСН+пертузумаб при HER2-позитивном типе, 4АС+4 паклитаксел/карбоплатин при тройном негативном типе.

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 617 (60,5%), кожесохранная мастэктомия — у 403 (39,5%) пациенток.

Результаты. При анализе результатов лечения 276 больных 1-й группы полный патоморфологический ответ (pCR) по данным морфологического исследования операционного материала был достигнут в 141 (49%) случае.

Относительный риск (*RR*) развития местного рецидива РМЖ составил в 1-й группе 0,528 (CI 0,237—1,177), а во 2-й группе 1,962 (CI 0,880—4,375).

Метастазы в 1-й группе выявлены у 5,4% больных (pCR — 2,1%, non pCR — 8,8%), 5-летняя общая выживаемость составила 98,6%, бессобытийная выживаемость достигла 92,1%, во 2-й группе метастазы выявлены у 5,4% больных, общая выживаемость в течение 5 лет составила 98,2%, а бессобытийная зафиксирована на уровне 89,8%.

Заключение. Достижение полного патоморфологического ответа является маркером снижения частоты метастазов и рецидива. Достижение pCR снижает риск неблагоприятного события, что следует из анализа бессобытийной выживаемости, которая составила 94,3% против 87,8% среди пациенток с pCR и non pCR соответственно.

Ключевые слова: *рак молочной железы, неоадьювантая терапия, комбинированное лечение, лечебный патоморфоз, pCR, реконструкция молочной железы, послеоперационные осложнения.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Рассказова Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-0307-8252
Болотина Л.В. — https://orcid.org/0000-0003-4879-2687
Занозина Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-2050-142X
Зикиряходжаев А.Д. — https://orcid.org/0000-0001-7141-2502
Автор, ответственный за переписку: Рассказова Е.А. — e-mail: rasskaz2@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Рассказова Е.А., Болотина Л.В., Занозина Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Неоадъювантная лекарственная терапия и онкологические результаты лечения больных раком молочной железы I—II стадии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2025;14(1):5–12. https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115

Neoadjuvant drug therapy and oncological outcomes in patients with stage I–II breast cancer

© E.A. RASSKAZOVA[1], L.V. BOLOTINA[1], E.A. ZANOZINA[1], A.D. ZIKIRYAKHODJAEV[1–3]

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

ABSTRACT

Objective. To determine clinical and morphological predictors influencing the achievement of pCR in patients with breast cancer (BC) after neoadjuvant therapy (NAT), and to evaluate oncological outcomes in the group with and without NAT.

Material and methods. A single-center retrospective non-randomized study was conducted, for which 984 patients with stage I–II breast cancer treated at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute from 2014 to 2022 were examined, in whom the surgical stage included subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction. The study participants were divided into 2 groups: Group 1 (*n*=276) — patients who received NAT courses at stage 1, Group 2 (*n*=708) — individuals who underwent surgical treatment at stage 1. Depending on the biological type, NAT included the following treatment regimens and number

of courses: 4AC+4T for the luminal HER2-negative type, 6TCN or 6TCN+pertuzumab for the HER2-positive type, 4AC+4 paclitaxel/carboplatin for the triple-negative type. Subcutaneous mastectomy with reconstruction was performed in 617 (60.5%) patients, skin-sparing mastectomy — in 403 (39.5%) patients.

Results. When analyzing the treatment results of 276 patients in group 1, a complete pathomorphological response (pCR) according to the morphological examination of the surgical material was achieved in 141 (49%) cases. The relative risk (RR) of developing local recurrence of breast cancer was 0.528 (CI 0.237—1.177) in group 1 and 1.962 (CI 0.880—4.375) in group 2. Metastases in the 1st group were detected in 5.4% of patients (pCR — 2.1%, non pCR — 8.8%), 5-year overall survival was 98.6%, event-free survival reached 92.1%, in the 2nd group metastases were detected in 5.4% of patients, overall survival for 5 years was 98.2%, and event-free survival was recorded at 89.8%.

Conclusion. Achieving a complete pathological response is a marker of a decrease in the frequency of metastases and relapse. Achieving pCR reduces the risk of an adverse event, which follows from the analysis of event-free survival, which was 94.3% versus 87.8% among patients with pCR and non pCR, respectively.

Keywords: *breast cancer, neoadjuvant therapy, combination therapy, therapeutic pathomorphosis, pCR, breast reconstruction, postoperative complications.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Rasskazova E.A. — https://orcid.org/0000-0003-0307-8252
Bolotina L.V. — https://orcid.org/0000-0003-4879-2687
Zanozina E.A. — https://orcid.org/0000-0003-2050-142X
Zikiryakhodzhaev A.D. — https://orcid.org/0000-0001-7141-2502
Corresponding author: Rasskazova E.A. — e-mail: rasskaz2@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Rasskazova EA, Bolotina LV, Zanozina EA, Zikiryakhodjaev AD. Neoadjuvant drug therapy and oncological outcomes in patients with stage I—II breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2025;14(1):5–12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog2025140115

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных новообразований у женщин. РМЖ впервые выявлен в 2022 г. в России у 68 297 женщин, при этом I стадия диагностирована у 30,3% пациенток, II стадия — у 43,5%, III стадия — у 18%, IV стадия — у 7,9% пациенток [1].

Современный подход в лечении РМЖ предполагает назначение системной лекарственной терапии, начиная с локализованных стадий для некоторых биологических типов. В целом комбинированное/комплексное лечение резектабельных форм включает хирургический этап, химиотерапию, таргетную терапию, гормонотерапию и при наличии показаний — лучевую терапию (ЛТ).

Число пациенток с РМЖ, которым показана неоадъювантная терапия (НАТ), неуклонно растет.

При агрессивных типах РМЖ, к которым относится тройной негативный (ТН) тип и нелюминальный/люминальный HER2-позитивный тип, лечение начинают с НАТ, так как системная терапия позволяет достичь высокого процента полного патоморфоза (pCR) по сравнению с другими подтипами РМЖ, а при достижении полного патоморфоза улучшаются результаты общей выживаемости пациенток, что было продемонстрировано в ряде научных публикаций [2—5].

Два крупных метаанализа с включением 12 и 49 исследований (соответственно 11 955 и 18 772 пациенток со II–III стадией РМЖ независимо от биологического типа) продемонстрировали, что достижение полного ответа на НАТ коррелирует со значительным снижением частоты рецидива и случаев смерти, а прогностическая ценность этого показателя является наибольшей при агрессивных подтипах РМЖ: ТН и HER2-позитивном [6, 7]. К факторам, способствующим увеличению шанса достижения pCR, относят возраст пациенток (младше 40 лет), размер опухолевого узла (менее 2 см), степень злокачественности (G3), гистологический тип опухоли, высокую пролиферативную активность Ki-67, ИГХ-подтипы (агрессивные подтипы).

Согласно текущим клиническим рекомендациям, характер ответа на предоперационное лекарственное воздействие также определяет вариант последующей терапии при HER2-позитивном и ТН-типе РМЖ.

В зависимости от достижения степени лечебного патоморфоза добавление трастузумаба эмтанзина (TDM1) увеличивает общую и безрецидивную выживаемость [8—10].

Таким образом, **цель исследования** — определение клинико-морфологических предикторов, влияющих на достижение pCR у больных резектабельным РМЖ после НАТ, а также оценка онкологических результатов в группах с НАТ и без нее.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование с включением 984 пациенток с РМЖ I–IIB-стадии (cT1-2N0-1M0), пролеченных в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2014 по 2022 г., у которых хирургический этап включал подкожную/кожесохранную мастэктомию с одномоментной реконструкцией. Перед хирургическим этапом часть больных получала НАТ, режим которой зависел от биологического типа РМЖ.

Пациентки были разделены на 2 группы:

— 1-я группа — получившие на 1-м этапе курсы НАТ (n=276),
— 2-я группа — лица, которым на 1-м этапе выполнено хирургическое лечение (n=708).

В 1-й группе оказалось 12 пациенток с первично-множественным синхронным раком (ПМСР), а во 2-й группе — 24.

В 1-й группе ИГХ-исследование в обеих молочных железах совпало у 5 пациенток, у 7 различалось.

Средний возраст в совокупной популяции достиг 42±1,2 года.

На основании клинико-инструментальных методов исследования распределение по стадиям в совокупной популяции представлено в **табл. 1**. Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена 122 (44%) больным в 1-й группе и 430 (61%) во 2-й группе.

Морфологические формы опухоли распределились следующим образом: cancer *in situ* — 7 (0,7%), инвазивный рак без признаков специфичности — 818 (80,2%), инвазивный дольковый рак — 105 (10,3%), комбинированный рак — 40 (3,9%), редкие формы — 50 (4,9%) случаев.

Мультицентричность опухолевых узлов диагностирована в 19,2±1,3%.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ соответствовало общепопуляционным: люминальный тип В HER2-негативный выявлен у 342 (33,8%), люминальный тип А — у 267 (26,5%), ТН-тип — у 197 (19,4%), люминальный тип В HER2-позитивный — у 120 (11,8%), нелюминальный HER2- позитивный — у 86 (8,5%) пациенток.

НАТ включала следующие схемы лечения и число курсов: 4АС+4Т, 6ТСН, 6ТСНР, при ТН-типе — 4АС+4 паклитаксел/карбоплатин.

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 617 (60,5%), кожесохранная мастэктомия — у 403 (39,5%) пациенток.

Адъювантная полихимиотерапия реализована у 40%, ЛТ — у 62,3%, таргетная терапия — у 17,2%, гормональная терапия — у 70,1%, выключение функции яичников проведено 8,3% пациенток.

Число хирургических вмешательств составило 1020 в исследуемых группах, так как у 36 пациенток выполнено двустороннее вмешательство из-за ПМСР.

Для реконструкции молочной железы использовали аутологичные лоскуты и искусственные материалы (экспандеры/имплантаты). При использовании экспандеров выполняли одномоментную двухэтапную реконструкцию молочной железы.

Результаты

Полная регрессия опухолевого узла/лимфатических узлов при патоморфологическом исследовании после лекарственной терапии является «маркером» более высоких онкологических результатов, а именно характеризуется снижением частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов, т.е. увеличением бессобытийной выживаемости.

При анализе 276 больных, получивших НАТ, полный патоморфологических ответ (pCR) по данным морфологического исследования операционного материала был достигнут в 141 (49%) случае (4-я степень лечебного патоморфоза по классификации Г.А. Лавниковой).

Проведен анализ влияния на достижение лечебного патоморфоза следующих клинико-морфологических факторов:

- иммуногистохимических типов РМЖ;
- стадий РМЖ;
- гистологических форм РМЖ;
- наличия лимфоваскулярной инвазии;
- наличия опухолевой эмболии;
- степени дифференцировки (G);
- уровня Ki-67;
- статуса регионарных лимфатических узлов;
- возраста больных на момент выполнения хирургического лечения;
- наличия мутаций BRCA1,2.

Максимальные уровни pCR были достигнуты при нелюминальном HER2-позитивном подтипе — 64,3% и ТН-подтипе — 61,6%. Наиболее низкий уровень pCR был зафиксирован при люминальном А и В типах (24—25%) **(табл. 2)**.

При однофакторном анализе при I стадии РМЖ достижение pCR выявлено у 70% пациенток, а при IIB стадии — у 40,2% **(табл. 3)**.

Установлена статистически значимая положительная корреляция между пролиферативным индексом Ki-67 и лечебным патоморфозом, т.е. с повышением уровня K-i67 отмечается увеличение шанса достичь pCR ($p<0,05$). При уровне Ki-67 менее 50% достижение pCR диагностировано в 38,6±4,2% случаев, при уровне более 50% — в 58,4±4,0% ($p<0,0007$, критерий $T=3,41$).

При наличии измененных лимфатических узлов достижение pCR выявлено в 42,3±4% случаев, при cN0 — в 56,2±4,2% ($p=0,017$, критерий $T=2,4$).

Интересна крайне низкая частота достижения pCR при инвазивном дольковом раке. В нашей работе она составила 25%, что согласуется с данными других авторов. Именно поэтому в последние годы прослеживается четкая тенденция к отказу от неоадъювантной полихимиотерапии при этой гистологической форме РМЖ при наличии в опухоли рецепторов стероидных гормонов и отсутствия гиперэкспрессии/амплификации гена *HER2*.

На основании проведенного однофакторного анализа установлено, что статистически значимая корреляция от-

Таблица 1. **Распределение пациенток с РМЖ по стадиям**
Table 1. **Distribution of patients with breast cancer by stage**

Стадия	Количество, абс. (%)
0	7 (0,7)
I	431 (42,3)
IIA (T1N0M0)	143 (14)
IIA (T2N0M0)	252 (24,7)
IIB (T2N1M0)	187 (18,3)

Таблица 2. **Частота достижения pCR в зависимости от ИГХ-типов РМЖ, 1-я группа**
Table 2. **Frequency of achieving pCR according to the IHC types of breast cancer, group 1**

ИГХ-подтип	pCR	
	всего	в том числе, абс. (%)
Люминальный А	12	3 (25)
Люминальный В	71	17 (24)
Люминальный В HER2-позитивный	50	25 (50)
Нелюминальный HER2-позитивный	42	27 (64,3)
Тройной негативный	112	69 (61,6)
Всего	288*	141 (49)

Примечание. * — число пациенток 276, из которых у 12 ПМСР, число анализируемых ИГХ 288.

Таблица 3. **Клинико-морфологические факторы, оцененные в отношении достижения pCR, 1-я группа**
Table 3. **Clinical and morphologic factors evaluated in relation to achieving pCR, group 1**

Фактор	pCR, *n* (%)	non pCR, *n* (%)	Всего
Возраст больных, лет			
до 40	71 (52,2)	65 (47,8)	136
40 и старше	69 (49,3)	71(50,7)	140
Стадия РМЖ:			
I	21 (70)	9 (30)	30
IIA	70 (52,2)	64 (47,8)	134
IIB	49 (40,2)	73 (59,8)	122
Гистологический тип РМЖ:			
протоковый	134 (50,8)	130 (49,2)	264
дольковый	4 (25)	12 (75)	16
комбинированный	1 (33,3)	2 (66,7)	3
редкие формы	1 (33,3)	2 (66,7)	3
Степень дифференцировки:			
G2	50 (38,2)	81 (61,8)	131
G3	87 (60)	58 (40)	145
Состояние регионарных лимфатических узлов:			
N0	77 (56,2)	60 (43,8)	137
N1	63 (42,3)	86 (57,7)	149
Лимфоваскулярная инвазия:			
есть	1 (8,3)	11 (91,7)	12
нет	140 (50,7)	136 (49,3)	276
Уровень Ki-67:			
менее 50	51 (38,6)	81 (61,4)	132
более 50	90 (58,4)	64 (41,6)	154
Наличие опухолевой эмболии:			
есть	1 (6,3)	15 (93,7)	16
нет	140 (51,5)	132 (48,5)	272
Наличие мутаций BRCA1, 2:			
есть	66 (59)	46 (41)	112
нет	75 (45,7)	89 (54,3)	164

мечена между степенью дифференцировки РМЖ и достижением pCR, при G3 — 60%, а при G2 — 38,2% (p<0,05).

Также статистическую значимость продемонстрировали опухолевая эмболия и лимфоваскулярная инвазия, при наличии которых отмечается корреляция со снижением шанса достижения полного лечебного патоморфоза. Наличие мутаций в генах *BRCA1, 2* увеличивает на 13,3% получение pCR.

Местные рецидивы в 1-й группе выявлены у 2,4% пациенток, при этом в подгруппе с pCR рецидивы отмечены у 2,1%, в подгруппе с non pCR рецидив диагностирован у 2,7%. Во 2-й группе (без НАТ) рецидивы зафиксированы у 4,8% пациенток.

Дополнительно проанализированы факторы, которые могут влиять на частоту рецидива: ЛТ, возраст, стадия, ИГХ-тип РМЖ.

Так, у пациенток, получивших ЛТ, в 1-й группе рецидивы выявлены у 2,2%, а при отсутствии ЛТ частота локальных рецидивов увеличилась до 3,5% **(табл. 4)**.

ЛТ назначалась при наличии неблагоприятных прогностических факторов (степень злокачественности опухоли G3, неблагоприятные ИГХ- подтипы опухоли, молодой возраст пациенток, наличие мультицентричности, R1, поражение лимфатических узлов).

Влияние ЛТ на риск рецидива в 1-й группе составило *RR* 0,617 (CI 0,123—3,099). *RR* — вероятность события в исследуемой группе, при *RR*<1 событие менее вероятно в группе лечения, при *RR*=1 вероятность события одинакова в группе лечения и контрольной группе, при *RR* >1 событие может произойти в группе лечения.

В совокупной популяции 1-й группы по сравнению со 2-й рецидивы отмечены в 2,4 и 4,6%, при этом фактор проведения ЛТ снижал риск рецидива в обеих группах. Наиболее выраженный негативный эффект отсутствия ЛТ и повышенный риск развития рецидива выявлен во 2-й группе 6,7% против 3,5% в 1-й группе **(табл. 5)**.

Среди пациенток с РМЖ в возрасте до 40 лет риск рецидива оказался выше (*RR* 1,490 (CI 0,818—2,716)) по сравнению с возрастом после 40 лет (*RR* 0,671 (CI 0,368—1,223)) **(табл. 6)**.

При анализе взаимосвязи стадий РМЖ и риска рецидива в 1-й группе наименьший процент выявлен при IIB-стадии — 1,6%, во 2-й группе наименьший процент рецидива установлен при IIA-стадии, разница статистически недостоверна **(табл.7)**.

В **табл. 8** проанализирован риск развития рецидива в зависимости от ИГХ-типов РМЖ в исследуемых группах. Следует отметить, что проанализированы результаты наблю-

Таблица 4. **Частота рецидивов РМЖ в группе с pCR и non pCR зависимости от проведения ЛТ**
Table 4. **Recurrence rates of breast cancer in the pCR and non-pCR groups depending on radiation therapy**

Фактор ЛТ	pCR		Non pCR		Итого	В том числе, абс. (%)
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)		
С ЛТ	115	2 (1,7)	116	3 (2,6)	231	5 (2,2)
Без ЛТ	26	1 (3,8)	31	1 (3,2)	57	2 (3,5)
Всего	141	3 (2,1)	147	4 (2,7)	288	7 (2,4)

Таблица 5. **Частота рецидивов РМЖ в 1-й (совокупная популяция) и 2-й группах в зависимости от проведения ЛТ**
Table 5. **Recurrence rates in groups 1 (combined population) and 2 depending on radiation therapy treatment**

Фактор ЛТ	1-я группа		2-я группа		Итого	В том числе, абс. (%)
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)		
С ЛТ	231	5 (2,2)	382	11 (2,9)	613	16 (2,6)
Без ЛТ	57	2 (3,5)	350	23 (6,7)	407	25 (6,1)
Всего	288	7 (2,4)	732	34 (4,6)	1020	41 (3,4)

Таблица 6. **Частота рецидивов РМЖ в 1-й (совокупная популяция) и во 2-й группах в зависимости от возраста**
Table 6. **Recurrence rates of breast cancer in group 1 (combined population) and group 2 depending on age**

Возраст, лет	1-я группа		2-я группа		Итого	В том числе, абс. (%)
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)		
До 40	136	3 (2,2)	225	16 (7,1)	361	19 (5,3)
40 и старше	140	4 (2,9)	483	18 (3,7)	623	22 (3,5)
Всего	276	7 (2,5)	708	34 (4,8)	984	41 (4,2)

Таблица 7. **Рецидивы РМЖ в 1-й и во 2-й группах в зависимости от стадии (*n*=984*)**
Table 7. **Recurrences of breast cancer in groups 1 and 2 according to stage (*n*=984*)**

Стадия РМЖ	1-я группа		2-я группа		*p*
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)	
I T1N0M0	30	1 (3,3±3,3)	401	25(6,2±1,2)	0,40
IIA T1N1M0	27	1 (3,7±3,7)	116	5(4,3±1,9)	0,88
IIA T2N0M0	107	3 (2,8±1,6)	145	2(1,4±1)	0,45
IIB T2N1M0	122	2 (1,6±1,1)	65	2(3,1±2,1)	0,52
Всего	286	7 (2,4±0,9)	727	34(4,7±0,8)	0,056

Примечание. Звездочка — в 7 случаях диагностирована 0 стадия, данная стадия не включена в анализ табл.7.

Таблица 8. **Рецидивы РМЖ в 1-й (совокупная популяция) и во 2-й группах в зависимости от иммуногистохимического подтипа**
Table 8. **Cancer recurrence in group 1 (combined population) and group 2 depending on immunohistochemical subtype**

ИГХ-подтип	1-я группа		2-я группа		*p*
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)	
Люминальный А	12	1(8,3±8,3)	255	13 (5±1,4)	0,69
Люминальный В	71	1 (1,4±1,4)	271	9 (3,3±1)	0,27
Люминальный В HER2-позитивный	50	1(2±2)	70	6 (8,6±3,3)	0,08
Нелюминальный HER2-позитивный	42	1 (2,3±2,3)	44	3 (6,8±3,8)	0,31
Тройной негативный	112	3 (2,7±1,5)	85	3 (3,5±2)	0,74
Всего	276	7 (2,5±0,6)	708	34(4,8±0,8)	0,02*

Примечание. * — разница статистически достоверна ($p<0,05$).

дения за пациентками за 10 лет, поэтому часть пациенток с HER2-позитивным и ТН-типом на 1-м этапе начинали лечение с хирургического вмешательства (199 пациенток), что соответствовало текущим на тот момент клиническим рекомендациям. При люминальном А и В типах различий в группах обнаружено не было. При агрессивных ИГХ-подтипах (HER2-позитивный и ТН) риск рецидива был выше во 2-й группе пациенток, начинавших лечение с хирургического этапа, особенно при люминальном/нелюминальном HER2-позитивном подтипе.

Таблица 9. **Клинико-морфологические факторы и частота отдаленных метастазов РМЖ в 1-й (по подгруппам pCR) и во 2-й группах**
Table 9. **Clinical and morphologic factors and incidence of distant metastases of breast cancer in group 1 (by pCR subgroups) and group 2**

Фактор	1-я группа				2-я группа	
	pCR		non pCR		Всего	В том числе, абс. (%)
	Всего	В том числе, абс. (%)	Всего	В том числе, абс. (%)		
Стадии:						
I	21	0	9	0	401	13 (3,2)
IIA	70	1 (1,4)	64	6 (9,4)	261	18 (6,9)
IIB	49	2 (4)	73	6 (8,2)	65	7 (10,8)
ИГХ-типы:						
люминальный A	3	0	9	1 (11)	255	12 (4,7)
люминальный B	17	1(5,9)	54	4 (7,4)	271	17 (6,3)
люминальный B HER2-позитивный	50	0	25	3 (12)	70	3 (4,3)
нелюминальный HER2-позитивный	27	2(7,4)	15	2 (13,3)	44	2 (4,5)
тройной негативный	69	0	43	2 (4,7)	85	4 (4,7)
Гистологические типы:						
протоковый рак	134	3 (2,2)	130	12 (11,5)	554	28 (5,1)
дольковый рак	4	0	12	0	89	4 (4,5)
комбинированный рак	1	0	2	0	37	5 (13,5)
редкие формы	1	0	2	0	47	1 (2,1)
Возраст больных, лет:						
до 40	71	2 (2,8)	65	8 (12,3)	232	11 (4,7)
40 и старше	69	1 (1,4)	71	4 (5,6)	476	27 (5,7)
Наличие мутаций:						
есть	66	1 (1,5)	46	2 (4,3)	96	5 (5,2)
нет	75	2 (2,7)	89	10 (11,2)	612	33 (5,4)

Таблица 10. **Послеоперационные осложнения в 1-й и 2-й группах больных РМЖ, *n*=984**
Table 10. **Postoperative complications in groups 1 and 2 of breast cancer patients, *n*=984**

Осложнение	1-я группа, *n*=276, абс. (%)	2-я группа, *n*=708, абс. (%)
Капсулярная контрактура	31 (11,2)	70 (9,9)
Протрузия кожных покровов	28 (10,1)	63 (8,9)
Расхождение швов	2(0,7)	5 (0,7)
Инфицирование	3 (1)	10 (1,4)
Некроз кожных покровов	2 (0,7)	15 (2,1)
Разрыв имплантата	0	2 (0,3)
Риплинг	1 (0,4)	3 (0,4)
Red-синдром	0	3 (0,4)
Гематома/кровотечение	2 (0,7)	6 (0,8)
Ротация имплантата	0	3 (0,4)
Серома	3 (1)	4 (0,6)
Пневмоторакс	0	1 (0,1)
Венозный стаз лоскута	0	3 (0,4)
Потеря лоскута	0	1 (0,1)
Всего	72 (26)	189 (26,7)

Относительный риск (*RR*) развития рецидива РМЖ составил в 1-й группе 0,528 (CI 0,237—1,177), а во 2-й группе увеличился в 3,8 раза до 1,962 (CI 0,880—4,375).

При однофакторном анализе положительная корреляция выявлена при достижении pCR в 1-й группе и частотой метастазов в зависимости от стадии РМЖ, ИГХ-типов, возраста и наличия мутаций **(табл. 9)**.

При сравнении частоты метастазов в 1-й и 2-й группах в зависимости от стадий, при IIA и IIB был отмечен более низкий процент отдаленных метастазов в 1-й группе.

При сочетании агрессивных подтипов РМЖ и возраста до 40 лет в 1-й группе частота метастазов увеличилась до 7,4% по сравнению со 2-й группой 4,7% ($p<0,05$), полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе течения РМЖ в группе пациенток до 40 лет.

При анализе зависимости частоты метастазов от ИГХ-типов были получены следующие данные: при ТН в 1-й группе частота метастазов составила 1,8%, во 2-й группе — 4,7%, а при люминальном типе B выигрыш от проведения НАТ отмечен не был: частота возникновения метастазов не различалась между группами, составив в 1-й группе 7%, а во 2-й группе — 6,3%.

Вне зависимости от клинико-морфологических характеристик в общей популяции в целом метастазы в 1-й группе развились у 5,4% больных, общая выживаемость составила 98,6%, бессобытийная выживаемость — 92,1%.

Метастазы во 2-й группе выявлены у 5,4% больных, общая выживаемость составила 98,2%, бессобытийная выживаемость — 89,8%.

Среди пациенток 1-й группы при достижении pCR общая бессобытийная выживаемость увеличилась до 94,3% и была существенно ниже в подгруппе non pCR — 87,8%.

Кроме того, проведен анализ течения послеоперационного периода в каждой группе и оценена связь между НАТ и частотой развившихся осложнений.

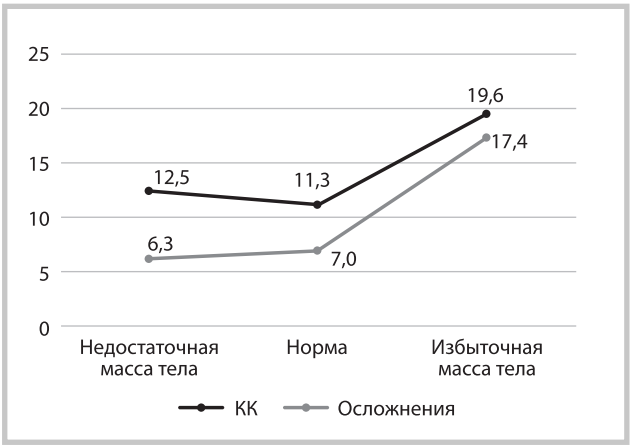
Общее число осложнений суммарно в обеих группах составило 261 (26,5%). Наиболее значимые осложнения: капсулярная контрактура (КК) III–IV степень 101 (10,3%), протрузия кожных покровов 91 (9,2%) случай. Повторные хирургические вмешательства по поводу протрузии кожных покровов и КК выполнены у 162 (16,5%) пациенток.

Как следует из **табл. 10**, не выявлено связи между НАТ и послеоперационными осложнениями. Так, частота послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 26%, а во 2-й — 26,7%.

Дополнительно проведен анализ влияния таргетной терапии на частоту протрузии кожных покровов. Частота протрузии достигла 9,7% у больных, получавших таргетную терапию, и оказалась незначимо ниже при отсутствии таргетных агентов в лечебном режиме — 8,7%.

В предшествующих исследованиях установлено, что фактором, влияющим на рост числа осложнений и капсулярной контрактуры, является индекс массы тела (ИМТ) пациентки. Так, в нашем исследовании при нормальном ИМТ частота осложнений выявлена в 11,3% случаев, в то время как при избыточной массе увеличилась до 19,6% **(рисунок)**.

Оценивая результаты проведенного анализа, можно заключить, что проведение НАТ у больных резектабельными формами РМЖ не препятствует выполнению хирургического вмешательства с одномоментной реконструкцией железы, так как не увеличивает число послеоперационных осложнений в сравнении с выполнением оперативного вмешательства аналогичного объема на 1-м этапе противоопухолевого лечения.



Влияние индекса массы тела на риск развития осложнений и капсулярной контрактуры, %.

Effect of body mass index on the risk of complications and capsular contracture, %.

Обсуждение

За последние годы проведение неоадъювантной лекарственной терапии стало распространенным вариантом лечения, основной целью которого является возможность достижения pCR, и как результат — улучшение безрецидивной и общей выживаемости пациенток с РМЖ.

Единственным методом оценки ответа опухоли на НАТ является морфологическое исследование операционного материала, при котором определяют выраженность лечебного патоморфоза. На основании результатов проведенного однофакторного анализа выявлена статистически значимая корреляция между ИГХ-типами РМЖ, стадиями, уровнем Ki-67, степенью злокачественности опухоли и достижением pCR. Наилучшие показатели pCR были получены при нелюминальном HER2-позитивном подтипе — 64,3% и ТН-подтипе — 61,6%.

При сочетании агрессивных подтипов РМЖ и возраста до 40 лет в 1-й группе частота метастазов составила 7,4%, по сравнению со 2-й группой 4,7% (p<0,05).

Важно, что в исследовании при достижении pCR в 1-й группе частота развития метастазов оказалась ниже, что подтверждает выводы других исследователей: достижение полного патоморфологического ответа является маркером снижения частоты метастазов и рецидива. Так, среди 1-й группы пациенток с pCR общая бессобытийная выживаемость составила 94,3%, в группе non pCR достигла лишь 87,8%.

Также частота рецидивов в нашем исследовании выше у пациенток с люминальным и нелюминальным HER2-позитивном подтипе, что коррелирует с данными литературы [11, 12].

Таким образом, достижение pCR после проведения НАТ снижает риск развития метастазов и улучшает показатели общей и бессобытийной выживаемости в первую очередь у пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами.

Влияние лекарственной терапии на первом этапе не увеличивает риск осложнений после реконструктивных операций после подкожной или кожесохранной мастэктомии [13].

Заключение

Максимальная частота pCR при проведении НАТ достигается при нелюминальном HER2-позитивном (64,3%) и тройном негативном подтипе РМЖ (61,6%).

Очень значим для достижения pCR влияет уровень Ki-67: при уровне менее 50% pCR диагностирован в 38,6±4,2%, при уровне более 50% pCR — в 58,4±4,0% (p<0,0007, критерий T=3,41). По нашим данным, отмечена корреляция между поражением лимфатических узлов и лекарственным патоморфозом. При cN+ pCR 42,3±4%, при cN0 pCR 56,2±4,2% (p=0,017, критерий T=2,4). При достижении pCR показатели выживаемости увеличиваются и, как следствие, улучшается прогноз заболевания.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Зикиряходжаев А.Д.
Сбор и обработка материла, написание текста — Рассказова Е.А., Занозина Е.А.
Редактирование — Болотина Л.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 254с.
Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of oncological care for the population of Russia in 2022.* Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2023. 254p. (In Russ.).
2. Большакова С.А., Бычков Ю.М. Тройной негативный рак молочной железы: обзор современных методов лечения. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2023;2023(3);1-19.
Bol'shakova SA, Bychkov YuM. Triple negative breast cancer: a review of modern methods of treatment. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2023;2023(3):1-19. (In Russ.).
3. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-1100.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X
4. Лялькин С.А. Предиктивное значение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов у пациенток с тройным негативным раком молочной железы, получивших неоадъювантную химиотерапию. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2018;8(6):861-869.
Lyal'kin SA. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple negative breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy. / *Reproductive Health. Eastern Europe.* 2018;8(6):861-869. (In Russ.).
5. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В., Вишневская Я.В., Поддубная И.В. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология.* 2017;19(1):24-29.
Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov DV, Vishnevskaya YaV, Poddubnaya IV. Predictor factors for achieving complete drug pathomorphosis in neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Modern Oncology.* 2017;19(1):24-29. (In Russ.).
6. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А., Хорошилов М.В. Неоадъювантная химиотерапия HER2-позитивного рака молочной железы с применением дозоуплотненных режимов и двойной анти-HER2-блокады пертузумабом и трастузумабом (предварительные результаты) // *Медицинский алфавит.* 2021;31:38-43.
Kovalenko EI, Artamonova EV, Zhulikov YaA, Khoroshilov MV. Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer using dose-dense regimens and double anti-NR2 blockade with pertuzumab and trastuzumab (preliminary results). *Medical Alphabet.* 2021;(31):38-43. (In Russ.).
https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-38-43
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-172.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8
8. Семиглазов В.Ф., Джелялова М.А., Ерещенко С.С., Мунаева Э.Т., Песоцкий Р.С., Целуйко А.И., Емельянов А.С., Донских Р.В., Криворотько П.В. Постнеоадъювантное лечение рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;9:232-241.
Semiglazov VF, Dzhelyalova MA, Ereshchenko SS, Munaeva ET, Pesotskii RS, Tseluiko AI, Emel'yanov AS, Donskikh RV, Krivorot'ko PV. Post neoadjuvant treatment of breast cancer. *Medical Council*. 2020;(9):232-241. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-232-241
9. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021;21(1):78.
https://doi.org/10.1186/s12885-021-07791-y
10. Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, et al.; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the 19 SYSUCC-001 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(1):50-58.
https://doi.org/10.1001/jama.2020.23370
11. Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П., Хохлова С.В., Кометова В.В., Родионов В.В., Поддубная И.В. Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II-III стадий (оригинальное исследование). *Злокачественные опухоли*. 2021;11(4):5-13.
Morozov DA, Kolyadina IV, Gan'shina IP, Khokhlova SV, Kometova VV, Rodionov VV, Poddubnaya IV. Features of the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of breast cancer of stages II-III (original study). *Malignant Tumors*. 2021;11(4):5-13. (In Russ.).
https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13
12. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Неоадъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. *Медицинский алфавит*. 2020;20:30-33.
Kovalenko EI, Artamonova EV. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Value of residual disease. *Medical Alphabet*. 2020;(20):30-33. (In Russ,).
https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-30-33
13. Зикиряходжаев А.Д., Босиева А.Р. Неоадъювантная полихимиотерапия и одномоментная реконструкция у больных раком молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2024;2:31-36.
Zikiryakhodzhaev AD, Basieva AR. Neoadjuvant polychemotherapy and simultaneous reconstruction in patients with breast cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;(2):31-36. (In Russ.).
https://doi.org/10.18565/aig.2023.252

Поступила 13.05.2024
Received 13.05.2024
Принята в печать 26.07.2024
Accepted 26.07.2024