

Эффективность и безопасность неоадъювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий

О.О. Гордеева¹, И.В. Колядина², Л.Г. Жукова³, И.П. Ганьшина¹, Г.В. Вышинская¹, М.А. Казанцева¹, М.В. Сухова³, О.Е. Рябишина¹, Е.В. Лубенникова¹, Д.А. Филоненко¹, Е.И. Чичиков¹, И.Н. Полушкина¹, Е.И. Борисова¹, А.Н. Луд¹, А.А. Мещеряков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Ольга Олеговна Гордеева helga.stolz@yandex.ru

Введение. Результаты лечения пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) нуждаются в улучшении. Не только поиск новых режимов терапии, но и оценка взаимосвязи характеристик пациента, первичной опухоли, проведенного лечения (объем, сроки, тип лечения) с достижением полного лекарственного патоморфоза (pCR) и отдаленными результатами терапии могут позволить наиболее точно спрогнозировать результаты лечения пациента и, таким образом, разработать наиболее эффективную тактику.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 пациенток с ТН РМЖ II–III стадий. Нами было проведено изучение эффективности и безопасности неоадъювантной терапии в режиме P1aTах (цисплатин 75 мг/м² в день 1 + паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней) у данной группы пациенток. Были оценены такие параметры, как степень достижения лекарственного патоморфоза в первичной опухоли, корреляция различных морфологических, генетических и клинических характеристик с достижением pCR, безрецидивная и общая выживаемость таких пациенток, а также влияние различных факторов на отдаленные результаты лечения.

Результаты. Режим P1aTах характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью. Клиническая эффективность составила 85,8 %, частота достижения pCR – 60,5 %, а частота достижения trCR – 58,1 %. Режим характеризуется умеренной гематологической токсичностью (нейтропения III–IV степени тяжести – 4,1 %), наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия (18,5 %) и нефротоксичность (24,5 %). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 68,4 %, большинство рецидивов (92 %) реализовывались в срок до 2 лет. Трехлетняя общая выживаемость составила 77,6 % (все события связаны с основным заболеванием). Наиболее важным фактором-предиктором достижения pCR являлся уровень Ki-67 ≥ 50 % (pCR 38,5 % против 68,7 %, p = 0,038). Достижение pCR является важнейшим прогностическим фактором, увеличивая как 3-летнюю безрецидивную выживаемость (44,3 % против 89,1 %, p < 0,0001), так и 3-летнюю общую выживаемость (61,5 % против 91,6 %, p = 0,001). Прогностически важным является не только наличие остаточной опухоли, но и ее размер (p < 0,0001). Другими важными с прогностической точки зрения факторами являются размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли. Задержка оперативного лечения после окончания химиотерапии на срок > 1 мес приводит к значимому сокращению 3-летней безрецидивной выживаемости – с 87,1 до 62,5 % (p = 0,047).

Выводы. Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и управляемую безопасность режима P1aTах при ТН РМЖ II–III стадий. Оценка предикторных и прогностических факторов поможет улучшить результаты лечения пациенток с ТН РМЖ II–III стадий.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, pCR, факторы-предикторы достижения pCR, факторы прогноза

Для цитирования: Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неоадъювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):25–37.

Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlatTax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer

O.O. Gordeeva¹, I.V. Kolyadina², L.G. Zhukova³, I.P. Ganshina¹, G.V. Vyshinskaya¹, M.A. Kazantseva¹, M.V. Sukhova³,
O.E. Ryabishina¹, E.V. Lubennikova¹, D.A. Filonenko¹, E.I. Chichikov¹, I.N. Polushkina¹, E.I. Borisova¹, A.N. Lud¹,
A.A. Meshcheryakov¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department;
86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

Background. Treatment results for the patients with stage II–III triple negative breast cancer (TN BC) have to be improved. Not only the new treatment regimens, but new predictive and prognostic factors should to be developed.

Materials and methods. We included 98 patients with stage II–III TN BC in our study. We studied efficacy and safety of PlatTax regimen (cisplatin 75 mg/m² day 1 + paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, 15, course every 4 weeks) in this cohort of patients. We assessed pathologic response, survival and factors, which were relevant for predicting response and prognose survival.

Results. PlatTax regimen is characterized by high efficacy and tolerable toxicity. Clinical efficacy was 85.8 %, pCR achievement was 60.5 %, tpCR achievement was 58.1 %. The regimen has low haematological toxicity (neutropenia III–IV grades – 4.1 %); the most frequent adverse events were polyneuropathy (18.5 %) and decreased renal function (24.5 %). 3-year progression-free survival was 68.4 %, most of the relapses (92 %) occurred during first 2 years. 3 year overall survival was 77.6 %. The most relevant predictive factor was level of Ki-67 ≥ 50 % (pCR 38.5 % vs. 68.7 %, $p = 0.038$). pCR achievement was the most important prognostic factor, resulting in improved 3-year progression-free survival (44.3 % vs. 89.1 %, $p < 0.0001$), and 3-year overall survival (61.5 % vs. 91.6 %, $p = 0.001$). Not only the residual disease, but also the size of residual tumor was important from prognostic point of view. Other important prognostic factors were size of the tumor, status of regional lymph nodes, grade. Delay in surgical treatment more than a month lead to decreased 3-year progression-free survival: 87.1 % vs. 62.5 % ($p = 0.047$).

Conclusions. Our data suggest that studied regimen could be an option for patients with stage II–III TN BC. The assessment of the predictive and prognostic factors will help improve the treatment results for patients with stage II–III TN BC.

Key words: triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pCR, predictors of pCR, prognostic factors

For citation: Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlatTax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):25–37. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей по выявлению и смертности злокачественной опухолью у женского населения в Российской Федерации [1]. Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) является наиболее агрессивным среди всех подтипов РМЖ, что делает актуальным поиск новых режимов и возможностей терапии [2]. Для раннего и местно-распространенного РМЖ чрезвычайно важную роль играет своевременность и полноценность проведенного на 1-м этапе лечения [3–5]. Проведение предоперационной системной терапии, в том числе и при первично-операбельных стадиях ТН РМЖ, имеет важные стратегические преимущества, а тесный симбиоз эффективных цитостатических режимов и современных хирургических технологий лежит в основе современного персонализированного подхода в онкологии [6–12].

Достижение полного лечебного патоморфоза (pCR), характеризующегося отсутствием инвазивного компонента как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфатических узлах, является важнейшей целью неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при ТН

РМЖ, поскольку достоверно коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения – увеличением безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [4]. В связи с важной ролью достижения pCR разрабатываемые в настоящий момент режимы ставят своей целью максимально увеличить этот показатель. Более того, для клинических исследований, изучающих новые режимы НАХТ, U.S. Food and Drug Administration (FDA) рекомендует pCR как конечную точку исследования [13]. Одним из способов увеличения вероятности достижения pCR является добавление препаратов платины к стандартной терапии [5, 14–18]. Эти режимы приводят к увеличению эффективности терапии и умеренному увеличению токсичности.

Прогнозирование достижения pCR является важнейшим компонентом, определяющим тактику лечения пациентов. Так, зная характеристики пациента или первичной опухоли, снижающие вероятность достижения pCR, можно оценить возможность интенсификации режима, а при благоприятных характеристиках опухоли – наоборот, обсудить деэскалацию объема терапии [6, 7].

В связи с этим не только поиск новых режимов терапии, но и оценка взаимосвязи характеристик пациента, первичной опухоли, проведенного лечения (объем, сроки, тип лечения) с достижением pCR и отдаленными результатами терапии могут позволить наиболее точно спрогнозировать результаты лечения пациента и, таким образом, разработать наиболее эффективную тактику.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность НАХТ в режиме PlaTax у больных ТН РМЖ II–III стадий.

Материалы и методы

В исследование включено 98 пациенток с ТН РМЖ II–III стадий, получивших НАХТ в режиме PlaTax с последующим хирургическим лечением с адъювантной терапией или без нее в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всем больным до начала НАХТ были выполнены маммография с ультразвуковым исследованием регионарных зон (при высокой плотности молочных желез дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография молочных желез) и стандартное обследование с целью исключения отдаленных метастазов.

Диагноз ТН РМЖ установлен во всех случаях при морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли, также оценены гистологический тип опухоли, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии. Пациенткам с подозрительными или сомнительными регионарными лимфатическими узлами выполнялась тонкоигольная биопсия лимфатического узла (в 27 случаях) или core-биопсия лимфатического узла (в 14 случаях) под ультразвуковой навигацией для верификации N-статуса. При морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли у 47 пациенток определен уровень лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), с оценкой в соответствии с рекомендациями International TILs Working Group от 2014 г.

Характеристика клинического материала. Медиана возраста пациенток составила 50,5 (22–77) года. Анализ на мутации генов *BRCA1/2* был проведен у 68 (69,4 %) пациенток, значимые герминальные мутации выявлены у 23 (33,8 %) пациенток, при этом в большинстве случаев ($n = 12/23$; 42,2 %) выявлена мутация гена *BRCA1* – 5382insC.

На момент установления диагноза 41 (41,8 %) пациентка имела размер опухоли, соответствующий T4, 11 (11,2 %) пациенток – T3, 40 (40,8 %) пациенток – T2. У 23 (23,5 %) больных отсутствовало поражение регионарных лимфатических узлов, у 36 (36,7 %) пациенток был установлен статус N1, у 15 (15,2 %) – N2, у 24 (24,5 %) – N3. Таким образом, первично-операбельные стадии

(T1–3N0–1) имела 41 (41,8 %) пациентка, а местно-распространенное заболевание (T4 или N2–3) – 57 (58,1 %) пациенток. Преобладал инфильтративный рак неспецифического типа (протоковый) – у 89 (90,8 %) больных, степень злокачественности опухоли G₂ и G₃ отмечена у 37 (37,8 %) и 50 (51,0 %) больных соответственно. Уровень Ki-67 варьировал от 22 до 90 % (медиана – 78,5 %); уровень Ki-67 <50 % отмечен у 16 (16,3 %) пациенток, уровень Ki-67 >50 % – у 82 (83,7 %). Уровень TILs в опухоли составил от 4 до 65 % (медиана – 15 %); инфильтрация опухоли TILs до 5 % отмечена у 15 (31,9 %) пациенток, инфильтрация опухоли TILs ≥5 % – у 32 (68,1 %) пациенток (табл. 1).

Перед началом лечения у 29 (29,6 %) пациенток с узловыми формами РМЖ в соответствии с международными рекомендациями по лечению РМЖ была проведена разметка первичной опухоли рентгеноконтрастными метками под ультразвуковой навигацией, а у 13 (13,3 %) пациенток установлена метка в регионарный лимфатический узел (рис. 1).

Медиана времени от выполнения биопсии до начала НАХТ составляла 21 (7–118) день, средний срок – 25,9 дня (<3 нед – 51 %, >3 нед – 49 %).

Всем пациенткам проведена НАХТ по схеме PlaTax: цисплатин 75 мг/м² в день 1, паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней, до 6 курсов. При развитии нефротоксичности (снижение клиренса креатинина <60 мл/мин) на фоне введения цисплатина выполняли замену последнего на карбоплатин в дозе AUC6. При развитии периферической полинейропатии II степени тяжести и выше допускалось уменьшение количества проведенных курсов до 5. Запланированные 6 курсов НАХТ выполнены 54 (55,1 %) больным, 5 курсов – 19 (19,4 %) больным, 4 курса – 11 (11,1 %) больным, 14 (14,3 %) пациенткам проведено до 3 курсов НАХТ в режиме PlaTax.

После завершения НАХТ проводили клиническую и рентгенологическую оценку эффективности терапии; полный клинико-рентгенологический ответ регистрировался при отсутствии видимого узлового образования, частичный – при уменьшении размеров опухоли более чем на 20 %, стабилизация – при уменьшении опухоли менее чем на 20 %, прогрессирование – при увеличении размеров опухоли на фоне НАХТ. Пациенткам с достигнутым операбельным статусом опухоли после завершения НАХТ выполняли оперативное вмешательство с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах. Пациентки, не достигшие операбельного статуса или с прогрессированием опухолевого процесса на фоне НАХТ, продолжили консервативную терапию (лекарственную с лучевой или без).

Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8 %) пациенток. Из них 57 (66,3 %) больным выполнена радикальная мастэктомия без реконструкции,

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в анализ (n = 98)
Table 1. Main characteristics of patients included in the analysis (n = 98)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):	
<40	23 (23,5)
41–50	27 (27,5)
51–59	24 (24,5)
>60	24 (24,5)
Средний возраст, лет Mean age, years	49,9
Медиана возраста, лет Median age, years	50,5
BRCA-мутации, n (%): BRCA mutations, n (%):	
не выявлены not detected	45 (45,9)
выявлены detected	23 (23,5)
неизвестно unknown	30 (30,6)
Операбельный статус, n (%): Status, n (%):	
первично-операбельный рак молочной железы primary operable breast cancer	41 (41,8)
местно-распространенный рак молочной железы locally advanced breast cancer	57 (58,1)
Гистологический вариант инвазивного рака молочной железы, n (%): Histological variant of invasive breast cancer, n (%):	
протоковый (неспецифический) ductal (non-specific)	89 (90,8)
дольковый lobular	3 (3,0)
папиллярно-трабекулярный papillary trabecular	1 (1,0)
метапластический metaplastic	5 (5,1)
Степень злокачественности опухоли (G), n (%): Tumor grade (G), n (%):	
2	37 (37,8)
3	50 (51,0)
не определена unknown	11 (11,2)
Индекс пролиферации (Ki-67), n (%): Proliferation index (Ki-67), n (%):	
низкий (<20 %) low (<20 %)	—
высокий (≥20 %) high (≥20 %)	98 (100)
Средний индекс пролиферации, % Mean proliferation index, %	69,3
Медиана значения индекса пролиферации, % Median proliferation index, %	78,5
Уровень TILs*, n (%): TILs count*, n (%):	
<5 %	15 (31,9)
≥5 %	32 (68,1)

Примечание. TILs — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Note. TILs — tumor infiltrating lymphocytes.

*Уровень TILs определен у 47 пациенток.

*TILs count was assessed in 47 patients.

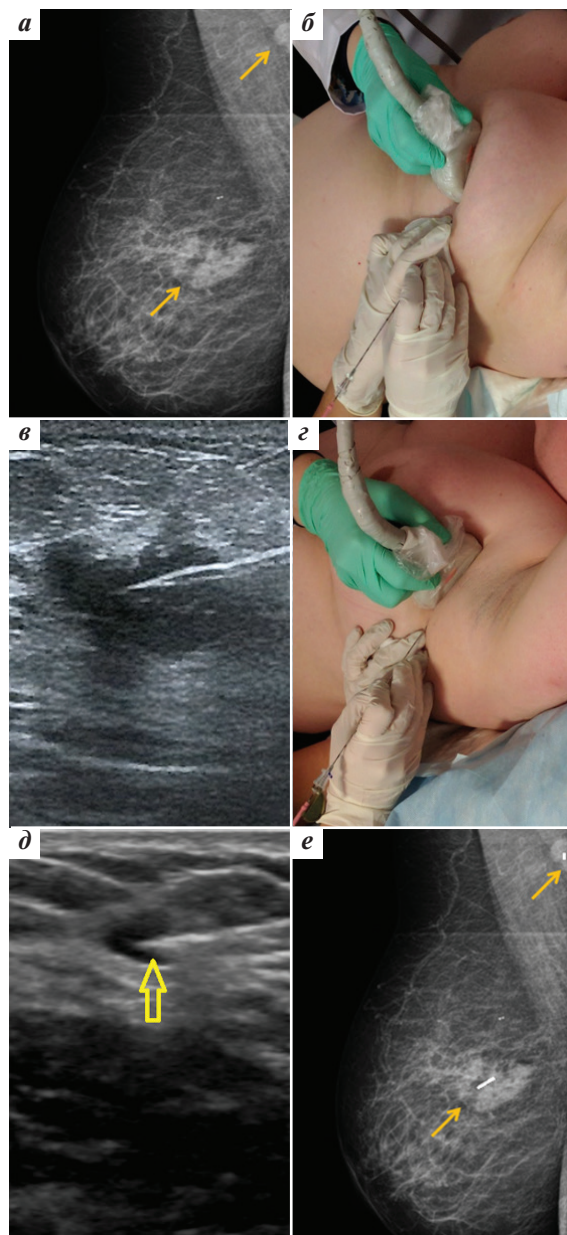


Рис. 1. Маркировка первичной опухоли молочной железы и метастатически измененного аксиллярного лимфатического узла: а — маммография перед маркировкой (стрелками указаны первичная опухоль и метастатически измененный верифицированный аксиллярный лимфатический узел); б — введение клипсы в первичную опухоль под ультразвуковой навигацией; в — ультразвуковой контроль установки клипсы в опухоль; г — введение клипсы в метастатически измененный лимфатический узел под ультразвуковой навигацией; д — ультразвуковой контроль установки клипсы в лимфатическом узле; е — рентгенологический контроль после маркировки (стрелками указаны клипсы в первичной опухоли и лимфатическом узле)

Fig. 1. Mapping of the primary breast tumor and an axillary lymph node affected by metastasis: а — mammography scan before mapping (arrows indicate the primary tumor and axillary lymph node with verified metastasis); б — ultrasound-guided insertion of the clip into the primary tumor; в — ultrasound control of clip installation in the tumor; г — ultrasound-guided insertion of the clip into the metastatic lymph node; д — ultrasound control of clip installation in the lymph node; е — radiological control after mapping (arrows indicate clips in the primary tumor and lymph node)

15 (17,4 %) – радикальная резекция, 14 (16,3 %) – операция в объеме кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Число удаленных лимфатических узлов варьировало от 1 до 35, среднее число – 11,2, медиана – 10,5. Медиана времени от окончания НАХТ до выполнения операции составила 36 (12–181) дней, средний срок – 44,5 дня, <1 мес – 36,1 %, >1 мес – 63,9 %. Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8 %) пациенток.

Адъювантную лучевую терапию проводили всем пациенткам после органосохраняющего лечения и пациенткам после радикальной мастэктомии в случае исходной опухоли размером Т3–4, при исходном N⁺-статусе, а также при наличии остаточных метастазов в регионарных лимфатических узлах. Адъювантная химиотерапия проводилась 14 пациенткам и включала антрациклинсодержащие режимы – в 64,3 % случаев (9 пациенток), капецитабин – в 35,7 % случаев (5 пациенток). Семи (7,1 %) пациенткам с наличием остаточной гормоноположительной опухоли была рекомендована адъювантная эндокринотерапия (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы).

Согласно дизайну исследования (рис. 2) были оценены клиническая эффективность режима P1aTах, частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли (bpCR), в первичной опухоли и лимфатических узлах (tpCR), а также выделены факторы-предикторы достижения полного морфологического ответа при ТН РМЖ. Кроме того, оценена безопасность терапии и причины ее отмены/перевода больных на альтернативное лечение. У всех больных оценена 3-летняя БРВ и ОВ и выделены факторы прогноза для ТН РМЖ II–III стадий.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием международной статистической программы SPSS v. 22.0, непараметрические данные анализировали с использованием теста χ^2 или точного

критерия Фишера, выживаемость рассчитывали методом Kaplan–Meier, различия оценивали с применением *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Сох, различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Непосредственная эффективность режима P1aTах при ТН РМЖ. Клиническая эффективность режима P1aTах в общей группе составила 85,8 %. У 37 (37,8 %) пациенток был достигнут полный клинический ответ, оцененный при осмотре больных и при рентгенологических методах исследования, у 47 (48 %) – частичный клинический эффект, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 7 (7,1 %) пациенток, у 1 (1 %) пациентки эффект не был оценен в связи с ее отказом от продолжения лечения.

Хирургическое лечение выполнено у 86 (87,8 %) пациенток. Из них 71 (82,5 %) пациентка прооперирована в объеме радикальной мастэктомии с реконструкцией или без нее, остальные 15 (17,4 %) – в объеме радикальной резекции. Медиана времени от завершения НАХТ до выполнения оперативного вмешательства составила 39,5 дня. Всем пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение, перед операцией проводили разметку остаточной опухоли якорной иглой под ультразвуковой навигацией. В случае полного клинорентгенологического ответа ориентиром для разметки и выполнения органосохраняющего лечения служила рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала лечения (рис. 3). Степень лечебного патоморфоза оценивали в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах по Лавниковой; достижение tpCR было отмечено у 58,1 % пациенток, причем одинаково часто при первично-операбельных и местно-распространенных стадиях (61,1 % против 56 %, $p > 0,05$).

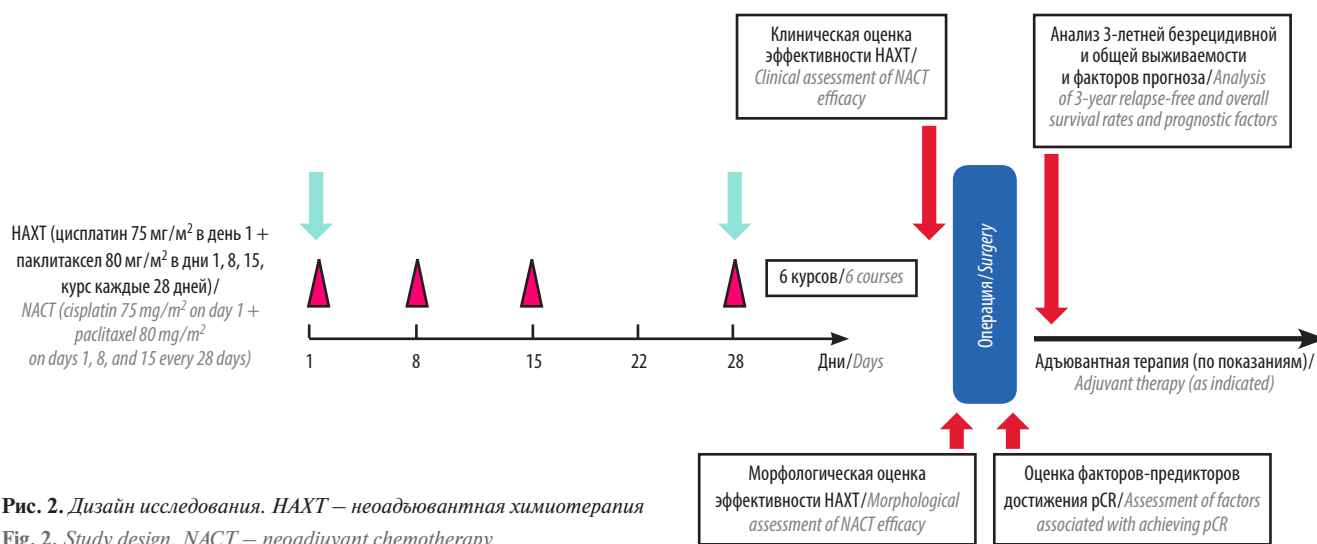


Рис. 2. Дизайн исследования. НАХТ – неoadъювантная химиотерапия
Fig. 2. Study design. NACT – neoadjuvant chemotherapy

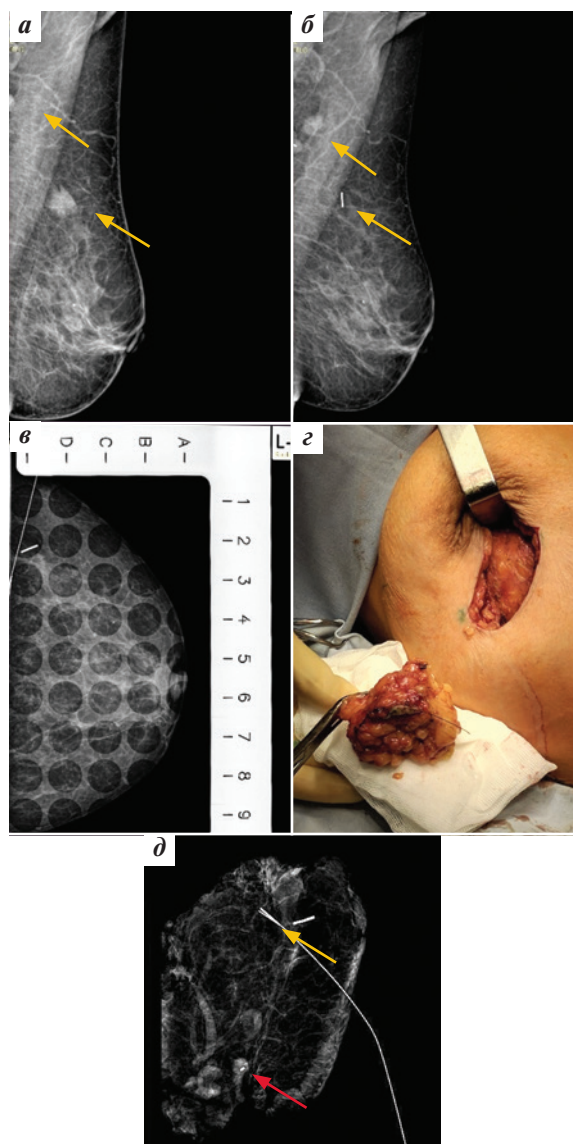


Рис. 3. Пример маркировки первичной опухоли и аксиллярного лимфатического узла перед неoadъювантной химиотерапией с целью последующей разметки и выполнения органосохраняющего лечения: а – маммограмма перед началом неoadъювантной химиотерапии, стрелками указаны опухоль молочной железы и аксиллярный лимфатический узел; б – маммограмма после неoadъювантной химиотерапии, стрелками указаны клипса в молочной железе (полный рентгенологический ответ) и лимфатическом узле; в – разметка под рентгенологическим контролем, к клипсе подведена якорная игла; г – этап радикальной резекции, удален сектор молочной железы с регионарными лимфатическими узлами; д – рентгенологический контроль удаленного сектора, видны якорная игла, подведенная к клипсе в первичной опухоли (желтая стрелка), и клипса в лимфатическом узле (красная стрелка)

Fig. 3. Mapping of the primary tumor and axillary lymph node before neoadjuvant chemotherapy for subsequent preoperative mapping and organ-sparing surgery: a – mammography scan before the initiation of neoadjuvant chemotherapy; arrows indicate the breast tumor and an axillary lymph node; б – mammography scan after neoadjuvant chemotherapy; arrows indicate the clip in the breast (complete radiological response) and the lymph node; в – radiologically-guided mapping; a hook-wire needle is attached to the clip; г – stage of radical resection; breast sector with regional lymph nodes have been removed; д – radiological control of the removed sector: hook-wire needle attached to the clip in the primary tumor (yellow arrow) and the clip in the lymph node (red arrow)

Факторы-предикторы достижения pCR при ТН РМЖ. Среди клинических факторов (возраст, индекс массы тела, наличие метаболического синдрома, наличие *BRCA*-мутации), морфологических факторов (гистологический подтип опухоли, степень дифференцировки, размер опухоли, распространенность процесса), а также факторов, ассоциированных с лечением, не было выявлено ни одного, достоверно коррелирующего с достижением tpCR ($p > 0,05$). Наибольшую предиктивную ценность для достижения tpCR имел высокий уровень Ki-67 ($\geq 50\%$): 68,7 % больных имели tpCR при высоком Ki-67 против 38,5 % больных при низком уровне Ki-67 ($p = 0,038$). Значения NLR или PLR не ассоциировались с частотой достижения pCR ($p > 0,05$).

Уровень TILs в биопсийном материале, взятом до начала НАХТ, имел высокую предиктивную значимость: при уровне TILs $\geq 5\%$ pCR был достигнут в 69,8 % случаев, тогда как у остальных пациенток – только в 38,5 % случаев ($p = 0,05$). Интересным оказалось сочетание высокого уровня TILs и высокого уровня Ki-67, также продемонстрировавшее предиктивную значимость. Так, при уровне TILs $\geq 5\%$ и уровне Ki-67 $\geq 50\%$, pCR был достигнут у 75 % пациенток (табл. 2).

Выживаемость и факторы прогноза у больных ТН РМЖ II–III стадий. При медиане наблюдения 23,1 мес прогрессирование заболевания зарегистрировано у 26 (26,5 %) пациенток. Из них 17 (65,4 % из всех пациенток с прогрессированием заболевания, 17,3 % из всех пациенток) умерли, во всех случаях – от прогрессирования основного заболевания.

Трехлетняя БРВ составила 68,4 %, большинство рецидивов (92 %) реализовывались в срок до 2 лет (рис. 4). Трехлетняя ОВ составила 77,6 % (все события связаны с основным заболеванием). Основной локализацией метастатического поражения был головной мозг и его оболочки – у 10 (39 %) пациенток, метастазы в печень имели 4 (15 %) больных, локорегионарный рецидив – 6 (23 %), поражение легких – 5 (19 %) (рис. 5).

У 14 (42,4 %) пациенток, не достигших pCR, и у 4 (7,5 %) пациенток, достигших pCR, было зарегистрировано прогрессирование заболевания ($p < 0,0001$). Этот расчет еще раз подтверждает высокую прогностическую значимость достижения pCR для больных ТН РМЖ.

У пациенток с маркированной перед началом НАХТ опухолью молочной железы ($n = 29$) локорегионарный рецидив отмечен только в 1 (3,4 %) случае, в то время как у пациенток без маркировки первичной опухоли частота локорегионарных рецидивов достигла 7,2 % (5 из 69 случаев), $p = 0,079$. Показатели 3-летней выживаемости без локорегионарных рецидивов были в пользу пациенток с маркировкой первичной опухоли (96,1 % против 88,2 %, $p = 0,087$). Ввиду небольшого числа наблюдений, данные различия не достигли статистической значимости, однако очевидно, что маркировка

Таблица 2. Прогностическое значение TILs и сочетания TILs с Ki-67

Table 2. Predictive value of TILs count and combination of TILs count and Ki-67

Фактор Factor	bpCR		tpCR	
	Не достигнут Not achieved	Достигнут Achieved	Не достигнут Not achieved	Достигнут Achieved
Уровень TILs, n (%): TILs count, n (%): <5 % ≥5 %	8 (61,5) 10 (31,2)	5 (38,5) 22 (69,8)	7 (58,3) 12 (37,5)	5 (41,7) 20 (62,5)
Достоверность (p) Significance (p)	0,05		0,049	
TILs >5 % + Ki-67 ≥50 %, n (%) TILs <5 % или TILs ≥5 % + Ki-67 <50 %, n (%) TILs <5 % or TILs ≥5 % + Ki-67 <50 %, n (%)	6 (25,0) 12 (57,1)	18 (75,0) 9 (42,9)	6 (25,0) 13 (65,0)	18 (75,0) 7 (35,0)
Достоверность (p) Significance (p)	0,028		0,008	

Примечание. bpCR – частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли; tpCR – частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли и лимфатических узлах; TILs – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.
Note. bpCR – breast pathologic complete response (primary tumor); tpCR – total pathologic complete response (primary tumor and lymph nodes); TILs – tumor infiltrating lymphocytes.

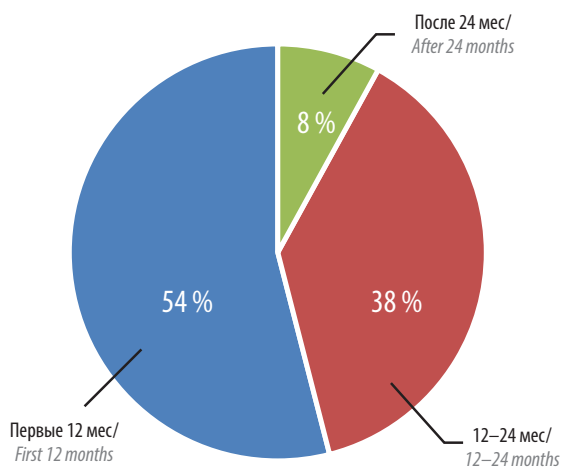


Рис. 4. Сроки прогрессирования

Fig. 4. Time to progression

опухоли до начала НАХТ позволяет получить наиболее четкие ориентиры для планирования радикального органосохраняющего лечения, что в будущем обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля (рис. 6).

Влияния маркировки регионарного лимфатического узла на частоту развития локорегионарных рецидивов и показатели выживаемости не отмечено ($p > 0,05$), что, вероятнее всего, объясняется проведением адъювантной лучевой терапии на зону регионарного лимфооттока всем больным с подтвержденными аксиллярными метастазами вне зависимости от того, маркировались они перед началом НАХТ или нет.

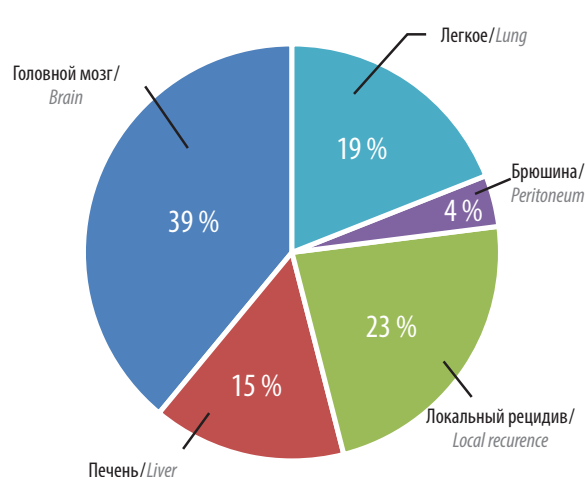


Рис. 5. Локализация метастазов

Fig. 5. Location of metastases

Прогностическая роль для выживаемости отмечена для следующих факторов: возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, N⁺-статус, степень злокачественности, стадия заболевания (для БРВ и ОВ) (табл. 3). Так, показатели БРВ были значимо ниже у больных старше 60 лет (52,7 %), при местно-распространенном РМЖ (60,7 %), при степени анаплазии G₂ (54,1 %). Такие же низкие показатели отмечены и для ОВ у больных старше 60 лет (63,3 %), с местно-распространенным РМЖ (69,5 %) и при степени анаплазии G₂ (65,9 %), $p < 0,05$ (см. табл. 3).

Наиболее значимыми для БРВ оказались временные факторы, ассоциированные с лечением: временной



Рис. 6. Особенности хирургического лечения больных с полным ответом на неoadъювантную химиотерапию, обеспечивающие высокий локорегионарный контроль: а – разметка зоны необходимой резекции (подведение якорной иглы к зоне с маркером под контролем маммографии); б – рентгенологический контроль установки якорной иглы (на маммограмме видны титановый маркер и якорная игла в непосредственной близости к нему); в – этап радикальной резекции (удален сектор молочной железы с якорной иглой); г – макропрепарат удаленного сектора, рассечен по ходу якорной иглы; д – на разрезе удаленного сектора видны титановый маркер (желтая стрелка) и конец якорной иглы (голубая стрелка)

Fig. 6. The following characteristics of surgical treatment in patients who demonstrated complete response to neoadjuvant chemotherapy ensure effective locoregional control: a – mapping of the resection area (mammography-controlled attachment of the hook-wire needle to the marked area); б – radiological control of hook-wire needle placement (mammography scan shows a titanium marker and the hook-wire needle near it); в – stage of radical resection (breast sector with the hook-wire needle has been removed); г – gross specimen of the removed sector dissected along the hook-wire needle; д – titanium marker (yellow arrow) and the end of the hook-wire needle (blue arrow) can be seen in this section

Таблица 3. Прогностическая значимость клинико-морфологических факторов

Table 3. Prognostic value of clinical and morphological factors

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	p	3-летняя, % 3-year, %	p
Возраст, лет: Age, years: <60 ≥60	74,0 52,7	0,049	82,0 63,3	0,057
Операбельный статус: Status: первично-операбельный рак молочной железы primary operable breast cancer местно-распространенный рак молочной железы locally advanced breast cancer	84,3 60,7	0,036	93,8 69,5	0,01
Степень злокачественности опухоли (G): Tumor grade (G): 2 3	54,1 79,4	0,008	65,9 88,0	0,009
Индекс пролиферации (Ki-67): Proliferation index (Ki-67): <50 % >50 %	71,1 67,5	0,705	65,6 80,0	0,4
BRCA-мутации: BRCA mutations: не выявлены not detected мутация BRCA1/2 BRCA1/2 mutation	65,8 72,4	0,353	75,2 74,6	0,813

интервал от выполнения биопсии до начала НАХТ и временной интервал от окончания НАХТ до проведения оперативного вмешательства (рис. 7, 8). При задержке начала НАХТ от момента выполнения биопсии более чем на 3 нед показатель 3-летней БРВ снижался с 77,6 до 59 % ($p < 0,05$). При откладывании оперативного этапа более чем на 1 мес от окончания НАХТ 3-летняя БРВ снижалась на 24,6 % (87,1 % против 62,5 %, $p = 0,047$). При этом объем самой операции не влиял на дальнейшие показатели выживаемости (табл. 4).

Клиническая эффективность терапии обладала высокой прогностической значимостью для выживаемости; все пациентки, имеющие прогрессирование заболевания на фоне НАХТ, погибли в течение 28 мес. Частота достижения brCR и trCR также имела значимое влияние на выживаемость. Интересной находкой в нашем анализе стало и то, что не только наличие резидуальной опухоли имело прогностическую значимость, но и ее размер (табл. 5).

Из всех пациенток, получавших лечение, 25 (25,5 %) не завершили планируемый объем химиотерапии (5–6 курсов), и им потребовалась смена режима лечения. Это было связано с прогрессированием заболевания у 3 (12 %) пациенток и с непереносимой токсичностью у 22 (88 %) пациенток. Основными нежелательными явлениями, требовавшими смена режима химиотерапии, были нефротоксичность (снижение расчетного клиренса креатинина < 60 мл/мин) и периферическая полинейропатия II степени тяжести и выше (табл. 6).

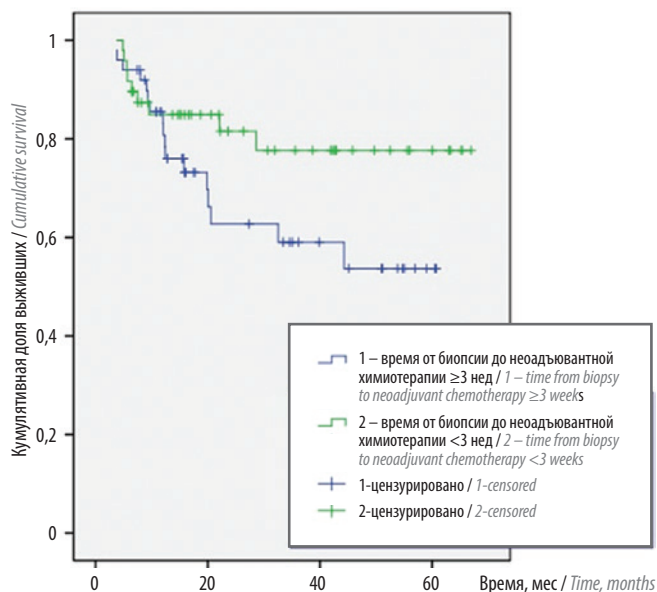


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенной биопсии

Fig. 7. Relapse-free survival depending on the time of the biopsy

Обсуждение и выводы

Неoadъювантная химиотерапия в режиме PlaTax (цисплатин + паклитаксел) показала свою высокую эффективность. Частота достижения полного клинического ответа (оцененного рентгенологически) составила 37,8 % среди всех пациенток. При этом среди пациенток с первично-операбельными стадиями РМЖ этот показатель достиг 51,2 %. trCR был достигнут у 58,1 % пациенток, как у больных с первично-операбельными стадиями РМЖ, так и при местно-распространенном РМЖ. Наиболее значимым предиктивным фактором в отношении частоты достижения rCR оказалось одновременное наличие коэкспрессии TILs ≥ 5 % и Ki-67 ≥ 50 % – у таких пациенток частота достижения rCR оказалась равна 75 %.

Отдаленные результаты лечения больных ТН РМЖ II–III стадий в настоящем исследовании сопоставимы с международными данными [14, 15, 19–22]. Наибольшее влияние на прогноз имели возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, степень вовлечения регионарных лимфатических узлов, а также стадия заболевания: первично-локализованная или местно-распространенная (для БРВ и ОВ). Кроме того, с возрастанием степени злокачественности отмечено достоверное увеличение 3-летней БРВ и ОВ. На выживаемость пациенток также достоверно влияли сроки оперативного вмешательства: лучшие результаты имели пациентки, прооперированные ранее, чем через месяц после окончания НАХТ.

Методика маркировки первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов должна стать обязательным компонентом современного неoadъювантного

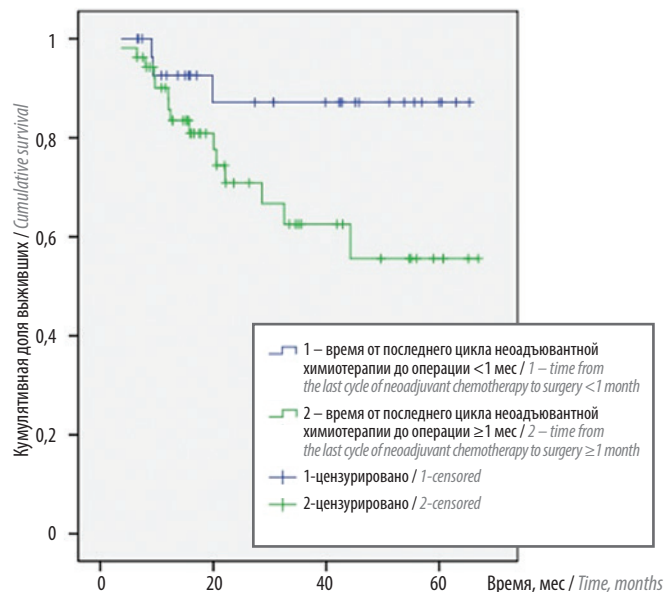


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенного оперативного вмешательства

Fig. 8. Relapse-free survival depending on the time to surgery

Таблица 4. Прогностическая значимость объема проведенного лечения

Table 4. Prognostic value of treatment scheme used

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Число циклов НАХТ: Number of NACT cycles: ≤4 5–6	59,7 71,4	0,462	76,3 77,8	0,974
Время от биопсии до НАХТ, нед: Time from biopsy to NACT, weeks: <3 ≥3	77,6 59,0	0,08	73,9 80,8	0,426
Время от последнего цикла НАХТ до операции, мес: Time from the last NACT cycle to surgery, months: <1 ≥1	87,1 62,5	0,047	90,6 74,6	0,063
Маркировка опухоли перед НАХТ: Tumor mapping before NACT: не проводилась по проводилась yes	68,5 77,8	0,798	76,6 91,7	0,465
Объем операции: Surgery: радикальная мастэктомия ± реконструкция radical mastectomy ± reconstruction радикальная резекция radical resection	73,2 69,2	0,723	79,3 91,3	0,231

Примечание. НАХТ – неoadъювантная химиотерапия.

Note. NACT – neoadjuvant chemotherapy.

Таблица 5. Прогностическая значимость эффективности терапии и характеристик резидуальной опухоли

Table 5. Prognostic value of treatment efficacy and characteristics of residual tumor

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Клинический ответ: Clinical response: полный complete response частичный partial response стабилизация stable disease прогрессирование progressive disease	84,3 71,1 50,0 0	<0,0001	82,9 83,0 75,0 0	<0,0001
bpCR: не достигнут not achieved достигнут achieved	44,3 89,1	<0,0001	61,5 91,6	0,001
tpCR: не достигнут not achieved достигнут achieved	58,5 83,7	0,023	61,1 93,3	0,042

Окончание табл. 5
End of table 5

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Резидуальная опухоль в молочной железе: Residual tumor in the breast:				
нет (pCR) none (pCR)	89,0	<0,0001	91,5	<0,0001
есть, до 2 см (ypT1) yes, <2 cm (ypT1)	45,7		62,5	
есть, от 2 до 5 см (ypT2) yes, 2–5 cm (ypT2)	55,2		65,5	
есть, >5 см (ypT3) yes, >5 cm (ypT3)	0		37,5	
Статус лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии: Lymph node status after neoadjuvant chemotherapy:				
cN0 → ypN0	66,6	0,085	76,7	0,249
cN ⁺ → ypN0	79,4		85,9	
cN ⁺ → ypN ⁺	59,1		65,2	

Примечание. pCR – полный морфологический ответ; bpCR – полный морфологический ответ в первичной опухоли; tpCR – полный морфологический ответ в первичной опухоли и лимфатических узлах.

Note. pCR – pathologic complete response; bpCR – breast pathologic complete response (primary tumor); tpCR – total pathologic complete response (primary tumor and lymph nodes).

Таблица 6. Частота развития клинически значимых нежелательных явлений при использовании режима PlTaX (n = 98)

Table 6. Incidence of significant adverse events in patients receiving the PlTaX regimen (n = 98)

Вид токсичности Toxicity	Число пациенток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Анемия Anemia	5 (5,1)
Нейтропения Neutropenia	4 (4,1)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (1,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (2,1)
Реакция гиперчувствительности Hypersensitivity reaction	2 (2,1)
Мукозит Mucositis	1 (1,0)
Рвота Vomiting	3 (3,1)
Диарея Diarrhea	1 (1,0)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	18 (18,4)
Нефротоксичность Nephrotoxicity	24 (24,5)
Повышение уровня трансаминаз Elevated transaminases	7 (7,1)
Ототоксичность (все степени) Ototoxicity (all grades)	2 (2,0)

подхода в лечении РМЖ II–III стадий, поскольку позволяет после завершения лекарственного этапа спланировать оптимальный объем хирургического лечения и обеспечить высокий уровень локорегионарного контроля, что подтверждено результатами нашего исследования [8, 10, 22, 23]. Кроме того, наличие маркера в опухолевой зоне оказалось крайне важно для морфологической оценки лекарственного патоморфоза и выявления резидуальной опухолевой ткани, что позволяет эскалировать дальнейшую адъювантную терапию и улучшить прогноз больных. Высоко достоверно выживаемость коррелировала с непосредственными результатами лечения – наилучшие результаты получены при достижении pCR и tpCR. Более того, на выживаемость влияло не только наличие остаточной опухоли, но и ее размер – с увеличением размера остаточного узла выживаемость снижалась.

Режим PlTaX обладал умеренной гематологической токсичностью. Наиболее частыми клинически значимыми нежелательными явлениями были периферическая сенсорная полинейропатия (18,4 % случаев), нефротоксичность (24,5 %), повышение уровня трансаминаз (7,1 %) и анемия (5,1 %). Все остальные нежелательные явления встречались менее чем у 5 % пациенток.

В целом, эти данные могут послужить основой для дальнейшего изучения новых режимов терапии ТН РМЖ и при использовании изученных предиктивных и прогностических факторов могут позволить улучшить результаты лечения пациенток с ТН РМЖ II–III стадий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.).]
2. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2667–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.08.021.
3. Van der Hage J.A., van de Velde C.J., Julien J.P. et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224–37. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.22.4224.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
5. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. *Вопросы онкологии* 2015;61(2):189–94. [Zhukova L.G. Triple-negative breast cancer in the Russian population. Clinical and morphological characteristics. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(2):189–94. (In Russ.).]
6. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9:128–63. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of invasive breast cancer. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guideline* 2019;9:128–63. (In Russ.).]
7. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
8. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная онкология* 2016;18(1):50–4. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Surgical treatment of breast cancer patients receiving preoperative pharmacotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2016;18(1):50–4. (In Russ.).]
9. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология* 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):24–9. (In Russ.).]
10. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of neoadjuvant approach to primary operable breast cancer in the last decade: new trend or real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):9–16. (In Russ.).]
11. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. *Современная онкология* 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(4):16–21. (In Russ.).]
12. Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная онкология* 2020;22(1):46–52. [Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. Current view on the diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2020;22(1):46–52. (In Russ.).] DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.
13. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer. Food and Drug Administration, 2014.
14. Petrelli F., Coiu A., Borgonovo K. et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(2):223–32. DOI: 10.1007/s10549-014-2876-z.
15. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497–508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127.
16. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B. et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–9. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5.
17. Caramelo O., Silva C., Caramelo F. et al. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in *BRCA* mutated triple negative breast cancers – systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17(1):1–10. DOI: 10.1186/s13053-019-0111-y.
18. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin *versus* doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol* 2020;38(14):1539–48. DOI: 10.1200/JCO.2019.03292.
19. 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., Petrovskiy A.V. et al. Efficacy and toxicity of an intensified platinum-containing preoperative chemotherapy regimen in primary operable triple-negative breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2016;(4):49–57. (In Russ.).]
20. Glazkova E., Frolova M., Stenina M. et al. Efficacy and safety of intensified platinum-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced triple-negative breast cancer: Preliminary results of non-randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):e12116.
21. Окружнова М.А. Новые режимы химиотерапии при трижды негативном

- раке молочной железы. Биологические маркеры для предсказания эффекта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Okruzhnova M.A. New chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer. Biomarkers for predicting the effect. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
22. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28(9):1185–201. DOI: 10.1038/modpathol.2015.74.
23. Choi M., Park Y.H., Ahn J.S. et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(3):475–89. DOI: 10.1007/s10549-016-4008-4.

Вклад авторов

О.О. Гордеева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; И.В. Колядина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи; Л.Г. Жукова, И.П. Ганьшина: получение данных для анализа, разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Г.В. Вышинская, М.А. Казанцева, М.В. Сухова, О.Е. Рябишина, Е.В. Лубенникова, Д.А. Филоненко, Е.И. Чичиков, И.Н. Полушкина, Е.И. Борисова, А.Н. Луд: получение данных для анализа; А.А. Мешеряков: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

O.O. Gordeeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing; I.V. Kolyadina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing, scientific editing of the article; L.G. Zhukova, I.P. Ganshina: obtaining data for analysis, developing the research design, scientific editing of the article; G.V. Vyshinskaya, M.A. Kazantseva, M.V. Sukhova, O.E. Ryabishina, E.V. Lubennikova, D.A. Filonenko, E.I. Chichikov, I.N. Polushkina, E.I. Borisova, A.N. Lud: obtaining data for analysis; A.A. Meshcheryakov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.О. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>
И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Е.В. Лубенникова / E.V. Lubennikova: <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>
Д.А. Филоненко / D.A. Filonenko: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>
А.А. Мешеряков / A.A. Meshcheryakov: <https://orcid.org/0000-0002-6009-653X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.