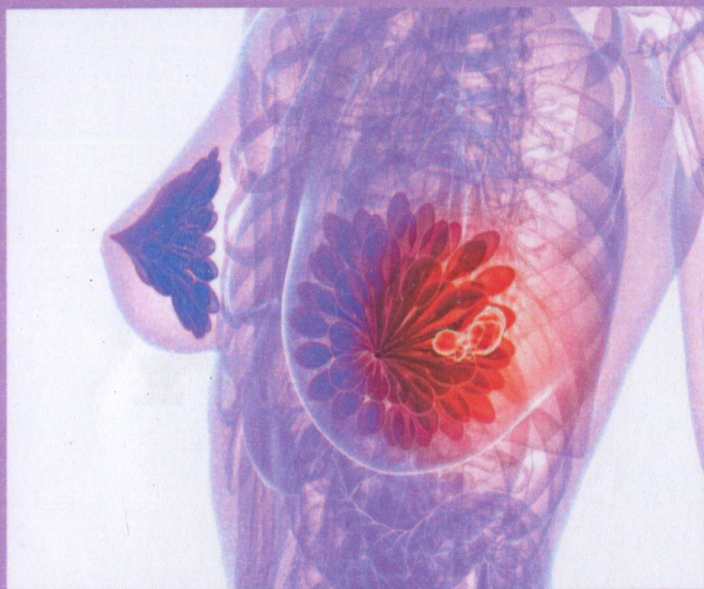


**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**



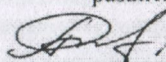
**ТАШКЕНТ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ


«СОГЛАСОВАНО»

Начальник управления  
развития науки

  
Н.Л. Хабилов  
«01» 04 2019г.

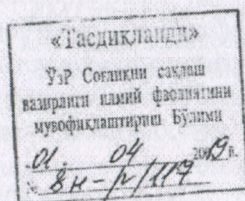
«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управления  
науки и образования

  
У.С. Исмаилов  
«01» 04 2019г.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРИЖДЫ  
НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Методические рекомендации)



ТАШКЕНТ-2019

УДК: 616.35

ББК 54.12

A 17

A 17      Алгоритм диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы. (Методические рекомендации).  
–Т.: «Fan va texnologiya», 2019, 32 стр.

ISBN 978–9943– 5676–5–8

В данной методической рекомендации представлены результаты лечения больных трижды негативным раком молочной железы с первично–операбельным и местно–распространенными формами, которые дают возможность оптимизировать лечебно–диагностическую тактику, увеличивают безрецидивный период и общую выживаемость. Методические рекомендации предназначены для практических онкологов.

*Основное учреждение разработки:* Ташкентская Медицинская Академия и Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан.

Методическая рекомендация зарегистрирована на портале МЗ РУз.

УДК: 616.35

ББК 54.12

**Составители:**

Атаханова Н.Э. – д.м.н., профессор кафедры онкологии ТМА;  
Алмурадова Д.М. – соискатель, ассистент кафедры онкологии ТМА;  
Шаюсупов Н.Р. – к.м.н., научный руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы Ташкентского Городского филиала Республиканского Специализированного Научно–практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии МЗ РУз (ТГф РСНПМЦОиР МЗ РУз).

**Рецензенты:**

Файзиев Ф.Ш. – к.м.н., доцент кафедры онкологии ТМА;  
Нишанов Д.А. – д.м.н., научный руководитель отделения патоморфологии РСНПМЦОиР МЗ РУз.

*Рекомендована к печати по решению Совета ТМА МЗ РУз от 27 марта 2019 года.*

ISBN 978–9943– 5676–5–8

© Издательство «Fan va texnologiya», 2019

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ во всем мире рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований (ЗН) у женщин и характеризуется высокой смертностью. Определенную особенность среди РМЖ имеет трижды негативный рак (ТН РМЖ), который составляет около 8-20% среди РМЖ и при этом характеризуется наличием различных морфологических подтипов, с отличающейся клиникой, способами терапии и прогноза, что в настоящее время представляет актуальность и интерес для изучения, как со стороны клиницистов, так и онкоморфологов и химиотерапевтов [11,18].

Проблема ТН РМЖ приобретает все большую актуальность, так как этот биологический подтип, характеризуется агрессивным течением, максимальным риском рецидива в течение первых трех лет после хирургического лечения, а также быстрым метастазированием и снижением продолжительности жизни [8,17]. Несмотря на значительное количество проводимых клинических исследований, на сегодняшний день отсутствуют четкие и обоснованные стандартные схемы лечения при ТН РМЖ [13,19], что требует их поиска и разработки.

Одними из приоритетных задач отечественного здравоохранения является осуществление масштабных мероприятий по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению высокотехнологичной специализированной онкологической медицинской помощи. Решение данной проблемы тесно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, направленных на «снижение уровня заболеваемости и смертности среди населения», что обуславливает настоящее научное исследование, направленное на реализацию поставленных задач, утвержденных Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения» а

также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

## ОБОСНОВАНИЕ

ТН РМЖ характеризуется биологической агрессивностью этого подтипа опухоли, а также сочетанием ограниченности лекарственных воздействий, что усугубляется тем, что основной контингент с данной патологией – пациентки молодого возраста. В связи с этим основным арсеналом, воздействующим на этот тип опухоли, является цитостатическая терапия, требующая индивидуализации подходов [15].

ТН РМЖ – гетерогенное заболевание, характеризующееся неоднородностью прогноза и чувствительностью к противоопухолевой терапии, обусловленное существующим разнообразием генетических изменений (аббераций), приводящих к его развитию и прогрессии [3,11].

ТН РМЖ – это опухоль, клетки которой не содержат рецепторов эстрогенов, прогестерона и не имеют амплификации *Her2/neu*. По данным разных авторов опухоли подобного типа составляют примерно 15% всех инвазивных РМЖ, достигают больших размеров и имеют плохой прогноз [13]. По данным ряда авторов, имеются сообщения о том, что выявление тройного негативного иммунофенотипа может служить надежным прогностическим маркером на ранних стадиях процесса, когда еще нет признаков поражения лимфатических узлов [19,20].

Учитывая, что, по определению, при ТН РМЖ мишени для эндокринотерапии и анти-HER-терапии отсутствуют или экспрессируются в недостаточном для выраженного противоопухолевого эффекта объеме, единственным вариантом лечения этой подгруппы больных является химиотерапия, что делает выбор оптимального ее режима критическим для прогноза этих пациентов [16,21].

В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки AR-таргетной терапии, в связи чем определение андрогенных рецепторов клеток ТН РМЖ и определение гистологических подтипов иммуногистохимическим (ИГХ) методом

является прогностическим ценным с целью подбора и последующего проведения циклов химиотерапии [3,5].

Настоящая методическая рекомендация основана на исследованиях, проведенных по изучению эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии ТН РМЖ в сравнении со стандартными антрациклин-, платин- и таксан- содержащими режимами, результатах выявленных гистологических подтипов и андрогенных рецепторов клеток ТН РМЖ с помощью ИГХ методов с оценкой их роли в прогнозировании, с последующей разработкой алгоритма диагностики и лечения больных с ТН РМЖ первично-операбельной и метастатической форм для усовершенствования существующих методов лечения этой категории больных, направленных на максимальную индивидуализацию диагностики, лечения и улучшения качества жизни, достижения увеличения общей и безрецидивной выживаемости [20,21].

### Основная часть

В данной рекомендации включены результаты научного исследования по изучению материалов о 126 больных ТН РМЖ, получавших стационарное и амбулаторное лечение с 2010 по 2017 гг. в отделении химиотерапии и хирургии опухолей молочной железы Ташкентского городского филиала РСНПМЦРиО. Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт, результатов инструментальных и лабораторных обследований этих пациентов. Обязательным критерием включения в исследование было ИГХ подтверждение ТН РМЖ с полным отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu.

Согласно стадиям заболевания, больные были распределены следующим образом:

- T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (I стадия) - 12 больных (9,5%);
- T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> (II а стадия) - 19 больных (15,1%);
- T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> (II б стадия) - 29 больных (23%);
- T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (III а стадия) - 26 больных (20,6%);
- T<sub>4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> (III б стадия) - 22 больных (17,5%);
- T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> (III с стадия) - 18 больных (14,3%) (рис. 1).

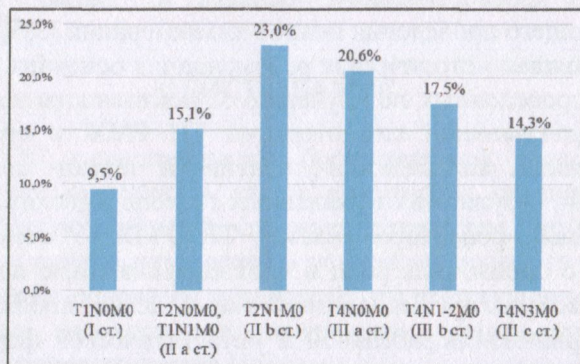


Рис. 1. Распределение больных по стадиям TNM

По степени злокачественности большая часть больных (94,2%) были с высокой и средней степенью, при этом, ни в одном случае не выявлено опухолей с низкой степенью злокачественности (G1), а G2 степень составила - 29,4±7,1%, G3 - 64,8%±6,2% (рис. 2).



Рис 2. Распределение больных по степени гистологической злокачественности

Общая характеристика результатов исследования по анализируемым группам больных представлена в таблице 1.

Таблица 1.

## Общая характеристика анализируемой группы больных

Характеристика больных	Число больных, n=126
1. по возрасту	
< 35 лет	22(17,5%)
35-44 лет	38 (30,1%)
45-54 лет	41 (32,5%)
>55 лет	25 (19,8%)
2. менструальный статус	
менструрует	41 (32,5%)
перименопауза	54 (42,9%)
менопауза	31 (24,6%)
постменопауза	0 (0,0%)
3. наличие мутации гена BRCA	
есть	17(14,0%)
нет	18 (14,3%)
не проведено	92 (73,0%)
<i>Распределение больных по распространенности опухолевого процесса:</i>	
4. размеры опухоли	
нет опухоли (инфильтрация кожа)	23 (18,3%)
определение затруднительно	9 (7,1%)
<2см	24 (19,0%)
>2 см и <5 см	58 (46,1%)
>5 см и <10 см	12 (9,5%)
5. подмышечные л/у	
нет	37 (29,4%)
единичные	89 (70,6%)
6. подключичные л/у	
нет	80 (63,5%)
есть	46 (36,5%)
7. надключичные л/у	
нет	99 (78,6%)
есть	27 (21,4%)
<i>Распределение больных по морфологическим типам и подтипам опухолей:</i>	
8. морфологический тип	



инвазивный протоковый неспецифический тип	84 (66,7%)
инвазивный дольковый	14 (11,1%)
медулярный	19 (15,1%)
апокриновый	7 (5,6%)
метапластический	2 (1,6%)
9. степень злокачественности морфологических подтипов	0 (0,0%)
1	84 (66,7%)
2	42 (33,3%)
3	
10. рецепторы эстрогенов (РЭ) нет экспрессии	126 (100%)
11. рецепторы прогестерона (РП) нет экспрессии	126 (100%)
12. экспрессия гена HER-2/neu нет экспрессии	126 (100%)
13. экспрессия Ki-67	
до 20%	4 (3,2%)
до 40%	13 (10,3%)
до 60%	22 (17,5%)
до 80%	44 (34,9%)
до 90%	43 (34,1%)

В анализируемых исследованиях больных ТН РМЖ чаще, чем при других подтипах РМЖ встречались клинически определяемые поражения подмышечных (в 70,6% случаев), подключичных (16,5%) и надключичных (12,9%) лимфоузлов, что обусловило суммарно большую частоту встречаемости при ТН РМЖ местно-распространенных опухолей (стадии II b -III b 68,3%), что, возможно связано с более агрессивным течением заболевания и быстрой прогрессией опухоли.

Всем больным в исследуемых группах проведено комплексное лечение с оперативным вмешательством в различных объемах в зависимости от клинико-морфологических характеристик. Все больные распределялись на следующие 3 группы (рис. 3):

**1 группа** – 47 больных, получивших предоперационную неоадьювантную полихимиотерапию + радикальная операция + лучевая терапия по стандартной методике;

**2 группа** – 43 больных, которым проведено радикальная операция + адъювантная полихимиотерапия + лучевая терапия по стандартной методике;

**3 группа** – 34 больных, получивших предоперационную неоадъювантную полихимиотерапию + радикальная операция + лучевая терапия по стандартной методике с последующим проведением монохимиотерапии капецитабином.

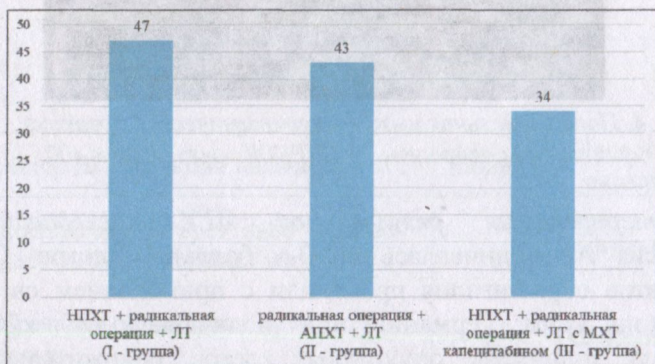


Рис. 3. Распределение больных по группам исследования

В отечественной и зарубежной литературе имеются данные по изучению *андрогенных рецепторов* (АР) при различных молекулярных подтипах РМЖ. Существующие публикации о роли АР в опухолях молочных желез указывают на необходимость их изучения с использованием молекулярно-биологических методов. Данные о роли АР при РМЖ весьма противоречивы, но преобладающее мнение состоит в том, что пациенты с опухолями, экспрессирующими АР, характеризуются лучшим прогнозом заболевания, что требует дальнейшего изучения наличия АР при различных биологических подтипах РМЖ [15,17,19].

В проведенном исследовании РА изучены с помощью ИГХ исследования, при этом обнаружено, что реакция носила очаговый характер. При микроскопии опухоли обеих групп АР+ и АР- не отличались друг от друга, отмечалась лишь некоторая тенденция к увеличению общей выживаемости (ОВ) в группе больных с отрицательными РА (82,9% и 60,9%, соответственно).

ИГХ исследование выполнялось в патоморфологической лаборатории на послеоперационном материале.

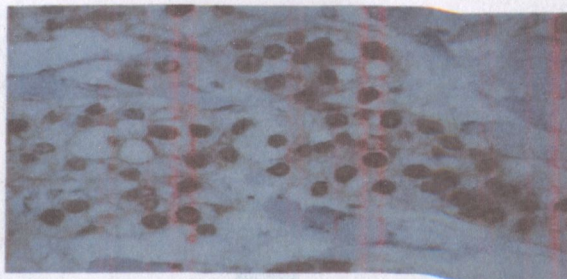


Рис. 4. Положительная иммуногистохимическая реакция на рецепторы андрогенов в ТНРМЖ увеличение  $\times 400$ .

Интерпретация результатов ИГХ исследования – экспрессия АР оценивалась по 3-х балльной шкале. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Leica (Германия) под увеличением  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ , оценивали количество опухолевых клеток, положительных по ядерной экспрессии АР, подсчитывали количество окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и Med Calc (версия 9.3.5.0). Применялся дисперсионный анализ, критерий  $\chi^2$ . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $p < 0,1$ . Экспрессия АР оценивалась полуколичественно при помощи системы гистосчета (Histoscore (H)) 9 (Grabau D.A. et.al., 2000.). Оценивалась только ядерная реакция. H представляет собой сумму из трех составляющих:

- 1) процент сильно окрашенных ядер опухолевых клеток, умноженный на три;
- 2) процент умеренно окрашенных клеток, умноженный на два;
- 3) процент слабо окрашенных клеток. Значения  $H < 50\%$  для андрогеновых расценивались как негативная реакция.

Величины  $H = 15-100$  для АР расценивались как позитивная реакция «+».

$H = 100-200$  - позитивная реакция «++».

H=200-300 для AP - позитивная реакция «+++» (Grabau D.A. et.al.,) (таб. 2).

При так называемой «серой зоне», когда оценка андроген составила +1, проводили дополнительный подсчет числа копий. Амплификация гена HER2 проводилась при помощи метода флюоресцентной гибридизации in situ (Fluorescent In Situ Hybridization – FISH), который используется с 1991 года и позволяет проводить количественный анализ в ткани опухоли.

Таблица 2

**Критерии ИГХ оценки Hercep Test™**

Характер ИГХ реакции на андрогены	Оценки	Интерпретация окрашивания
Окрашивание отсутствует либо окрашено меньше 10 % опухолевых клеток	0	Негатив
Слабая реакция более чем в 10 % опухолевых клеток.	1+	Слабый позитив
От слабого до умеренного окрашивания всей мембраны более чем 10 % опухолевых клеток	2+	Средней позитив
Сильное окрашивание всей мембраны более чем 10 % опухолевых клеток	3+	Сильный позитив

У всех больных диагноз РМЖ был подтвержден морфологически с определением статуса РЭ, РП и HER-2. Анализ подтвержденного ТН РМЖ показал, что его доля составила в исследуемой группе 18,5% (n=126).

По гистологическим подтипам больные ТН РМЖ были распределены следующим образом: 84 (66,7%) - инвазивный неспецифический (протоковый) (NST), 14 (11,1%) - инвазивный дольковый, 19 (15,1%) медулярные, 7 (5,6%) - апокриновый и 2 (1,6%) метапластический типы опухолей (рис. 6).

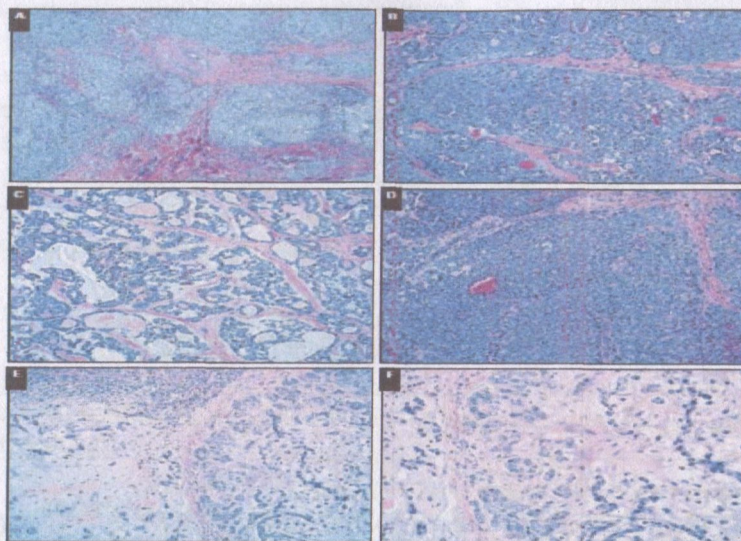


Рис. 5. Гистологические подтипы тройного отрицательного рака молочной железы (TNBC).

- A - инвазивная протоковая карцинома
- B- дольковой карциномы (H & E, × 100).
- C- компонент медулярный карциномы (H & E, × 200).
- D- компонент апокриновой карциномы.
- F- метапластической карциномы (H & E, × 200 [F]).



Рис.6. Гистологические подтипы ТНРМЖ

Изучение выживаемости больных показало, что 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при инвазивном дольковом раке ( $n=14$ ) составила  $49,5 \pm 6,4\%$  в сравнении с неспецифическим вариантом ( $n=84$ ) -  $79,8 \pm 3,7\%$  и медулярным ( $n=19$ ) -  $12,4 \pm 2,7\%$ ,  $p=0,454$ . Аналогичные различия были отмечены и при анализе 5-летней общей выживаемости (ОВ): при инвазивном неспецифическом типе -  $73,2 \pm 3,9\%$  и инвазивном дольковом -  $52,5 \pm 17,6\%$ , ( $p=0,761$ ). Наиболее агрессивной гистологической формой отмечался метапластический подтип ( $n=2$ ), при котором выявлен плохой прогноз, при этом 3-х летняя БРВ составила  $43,4 \pm 3,2\%$ , ОВ -  $38,2 \pm 3,9\%$ , более 5 лет не выжила ни одна пациентка. При медулярном ( $n=7$ ) и апокриновом ( $n=2$ ) подтипах, как показал анализ признаков прогрессирования заболевания не отмечено, а 3-х летняя ОВ составила 97%.

Следует отметить, что при проведении хирургического этапа лечения у 11 пациенток с ТН РМЖ в послеоперационном периоде был отмечен ряд осложнений, которые были обусловлены прежде всего объемом выполненных оперативных вмешательств. У 28 (24,3%) больных - развитие лимфостаза верхней конечности; у 17 (14,9%) - длительная лимфорея; у 1 (1,0%) - краевой некроз лоскута (после РМЭ).

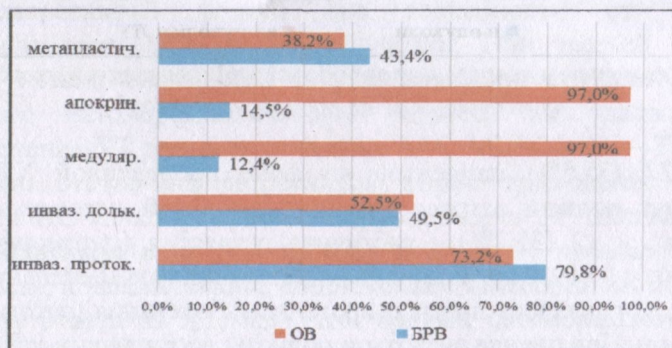


Рис. 7. Выживаемость больных в зависимости от гистологических подтипов

Оценка эффективности НХТ проводилась на основании результатов контрольного обследования (маммография и

ультразвуковое исследование молочных желез, подмышечных, над- и подключичных ЛУ) и данных о степени лечебного патоморфоза опухоли, полученных в результате гистологического исследования операционного материала.

Помимо оценки эффективности НХТ, были проанализированы ее побочные эффекты, которые отмечались у всех пациенток. Основными проявлениями токсичности были гематологическая токсичность (лейкопения и тромбоцитопения), тошнота, рвота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром и др. Вышеуказанные побочные эффекты требовали корригирующей симптоматической терапии, но не привели к отсрочке или отмене лечения

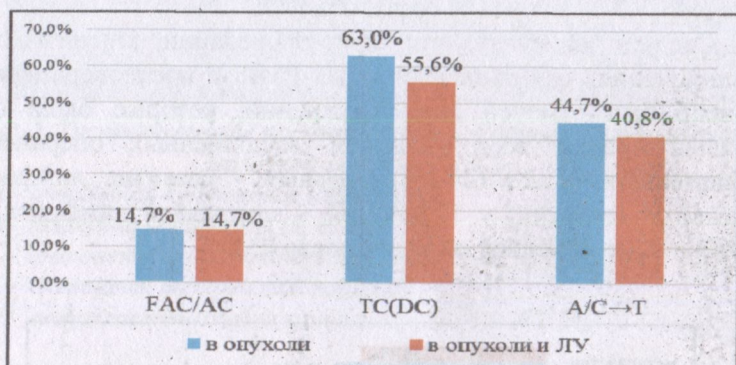


Рис.8. Результаты полного патоморфоза в опухоли и лимфоузлах после проведения ПХТ по различным схемам

У 22 (35,5%) пациенток на фоне проведенной ХТ был достигнут полный регресс опухоли (лечебный патоморфоз IV степени); у 12 (32,2%) - частичная регрессия (патоморфоз III степени); у 9 (19,4%) - стабилизация (патоморфоз II степени); у 4 (12,9%) - отмечалось прогрессирование заболевания (патоморфоз I степени). При оценке частоты и полноты достигнутых лечебных эффектов в результате использования различных режимов ПХТ были получены следующие результаты, которые отражены в таблице 3.

Таблица 3

**Оценка лечебного эффекта неoadьювантной ХТ  
(лечебный патоморфоз по Г.А. Лавниковой)**

Лечебный патоморфоз	FAC/AC/E С (n=16)		TP/DC (n=16)		AC→T (n=15)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный регресс (n=22)	3	18,8	15	93,8	4	26,7
Частичный регресс (>50%), (n=12)	4	25,0	1	6,3	7	46,7
Частичный регресс/ стабилизация (<50%), (n=9)	6	37,5	0	0,0	3	20,0
Без эффекта (n=4)	3	18,8	0	0,0	1	6,7
Всего (n=47)	16	34,0	16	34,0	15	32,0

Как видно из таблицы 3, у больных получавших ХТ по схеме TP отмечалась наибольшая частота достижения полного патоморфологического регресса (93,8%), чем в подгруппе больных, получавших лечение по схеме FAC или AC→T (18,8% и 26,7%, соответственно). Наилучших результатов удалось достичь у пациенток, получавших препараты платины с таксан-содержащим режимом (DC - доцетаксел + цисплатин при отечно-инфильтративной форме) вне зависимости от степени гистопатологической дифференцировки. При третьей степени (G3) гистопатологической дифференцировки опухоли достичь полного патоморфологического регресса не удалось, при применении ХТ режимов по схемам FAC/AC/EC и AC→T.

При отечно-инфильтративной форме применение ХТ по схемам AC (циклофосфан+доксорубицина) и TC паклитаксел + карбоплатин в неoadьювантной режиме не показало эффективности, а использование доцетаксела с цисплатином, повысило частоту ответа на ХТ, при этом полный патоморфологический регресс было значительно выше (78,6%), чем у больных, получивших лечение по схеме паклитаксел-карбоплатин.

Анализ безрецидивной и общей выживаемости выявил статистически значимые различия между изучаемыми подгруппами больных: пациентки с ТН РМЖ имели наихудший прогноз. При медиане наблюдения за живущими больными,



составившей на момент анализа 40,5+5,4 (от 1,0 до 171,2) месяцев, 3-летняя общая выживаемость больных ТН РМЖ составила 73,6% ( $p < 0,0001$ ).

5-летняя БРВ больных ТН РМЖ составила 70,6%. Еще одним не менее важным показателем эффективности НХТ, определяющим возможность проведения хирургического лечения, является достижение полного патоморфологического регресса.

Таблица 4

**Оценка достигнутого лечебного эффекта при отечно-инфильтративных формах в неoadъювантном режиме ПХТ (лечебный патоморфоз по Г.А. Лавниковой)**

Лечебный патоморфоз	Доцетаксел +цисплатин каждую 3-неделю (n=13)		Паклитаксел +карбоплатин каждую 3 неделю или еженедельно (n=12)	
	абс.	%	абс.	%
Полный регресс (n=15)	10	76,9	5	41,7
Частичный регресс (>50%), (n=7)	3	23,1	4	33,3
Частичный регресс/ стабилизация (<50%) (n=2)	0	0,0	2	16,7
Без эффекта (n=1)	0	0,0	1	8,3

Одной из главных задач, стоявших перед нами, была оценка отдаленных результатов неoadъювантного лечения больных ТН РМЖ. Так, 3-летнюю БРВ мы рассмотрели в зависимости от нескольких показателей, одним из которых было определение степени достижения патоморфологического регресса.

Обращает на себя внимание тот факт, что больные, у которых отмечалось отсутствие лечебного патоморфоза после проведенной НХТ, имели рецидив заболевания в течение первого года жизни, вне зависимости от дальнейшей тактики лечения, при этом к третьему году наблюдения «манифестация» заболевания наблюдалась у всех больных данной категории, а при достижении «стабилизации» и «частичного регресса» показатели 3-летней БРВ составили 65,2% и 67,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), при полном патоморфозе 3-х летняя БРВ составила 71,9% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5

**Выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от режимов НХТ**

Группы НХТ	5-летняя БРВ, %	5-летняя ОВ, %
FAС/AC/FEC (n=16)	53,2+11,3	57,2+11,3
TP/DC (n=16)	94,1+5,7	87,1+5,7
TP AC→T (n=15)	76,2+9,4	70,1+12,5

Согласно данным настоящего исследования, схемы ХТ лечения имели значимое влияние на БРВ ( $p=0,029$ ) и ОВ ( $p=0,037$ ): оптимальные отдаленные результаты лечения были достигнуты при использовании НХТ - комбинации препаратов платины и таксанов, в то время как комбинации препаратов антрациклинов имели наихудший результат, уступая по полученным отдаленным результатам стандартно-используемым режимам ХТ (табл. 5.).

Полученные результаты с одной стороны подтверждают высокую активность платино-содержащих режимов и свидетельствуют о важности выбора препарата-партнера, а также необходимости проведения дополнительных исследований по изучению морфологических подтипов опухоли для последующего применения платино-содержащих режимов и их внедрения в широкую клиническую практику.

Режим АХТ не оказал положительного влияния ни на БРВ, ни на ОВ ( $p=0,74$  и  $p=0,29$ , соответственно) (табл.6).

Таблица 6

**Выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от режима АХТ**

Режимы химиотерапии	3-летняя БРВ, %	3-летняя ОВ, %
Антрациклин-содержащие (n=18)	54,5+4,1	57,6+3,8
Комбинация антрациклинов и таксанов (n=14)	73,5+8,8	71,7+11
Комбинация платины и таксанов (n=14)	84,5+4,1	87,6+3,8

С целью выявления оптимального времени использования лекарственной терапии нами было проведено сопоставление

результатов адъювантного и неоадъювантного лечения больных с ранними (I-IIa) и условно-операбельными (IIb-IIIa) стадиями заболевания (табл. 7).

Таблица 7

**Выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от клинической стадии заболевания**

Стадия	3-х летняя БРВ, %	3-х летняя ОВ, %
I	91,8 $\pm$ 6,1	89,7 $\pm$ 8,7
II a	85,3 $\pm$ 4,4	84,4 $\pm$ 4,2
II b	80,3 $\pm$ 7,5	77,8 $\pm$ 5,4
III a	48,9 $\pm$ 16,1	53,3 $\pm$ 18,2
III b	53,9 $\pm$ 10,6	45,4 $\pm$ 10,6
III c	25,1 $\pm$ 8,1	24,0 $\pm$ 11,0

Выживаемость больных в зависимости от времени получения лекарственного лечения ни при ранних ( $p=0,26$  для БРВ и  $p=0,683$  для ОВ), ни при условно-операбельных стадиях заболевания ( $p=0,141$  для БРВ и  $p=0,101$  для ОВ) статистически значимо не различалась, однако у последних отмечалась явная тенденция к ухудшению БРВ и ОВ при использовании АХТ (таб.8).

Таблица 8

**3-х летняя БРВ первично-операбельных больных в зависимости от проведения НХТ и АХТ**

Вариант химиотерапии	5-летняя БРВ, % I-IIa ст. (n= 49)	5-летняя БРВ, % IIb-IIIa ст. (n=55)
Неоадъювантная химиотерапия	84,0 $\pm$ 3,6	81,0 $\pm$ 7,6
Адъювантная химиотерапия	67,3 $\pm$ 8,9	62,0 $\pm$ 18,9

5-летняя ОВ в сравниваемых группах оказалась ожидаемо лучше у пациенток, которым была проведена НХТ. После неоадъювантного лечения показатели ОВ приближались к 81%,

тогда как при применении АХТ они составили 62%. БРВ в группе неoadъювантного лечения составила 74,6%, а без неoadъювантной терапии лишь 40,7%.

Полученные данные дают нам основания утверждать, что назначение неoadъювантной цитотоксической терапии, достоверно увеличивает показатели БРВ и ОВ.

В настоящее время отмечается высокая эффективность и безопасность при лечении ТН РМЖ, операбельного и метастатического РМЖ комбинацией различных режимов ХТ с последующим продолжением лечения в монорежиме с препаратом капецитабин. По данным настоящего исследования, можно констатировать факт, что добавление капецитабина после СХТ приводит к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (по сравнению с только ХТ) с 6,7 до 9,2 месяцев ( $p < 0,0001$ ). 3-х летняя ОВ была статистически значимо выше в группе больных, получавших капецитабин - 81,6% против 76,5% в группе контроля,  $p < 0,001$  (рис. 9).

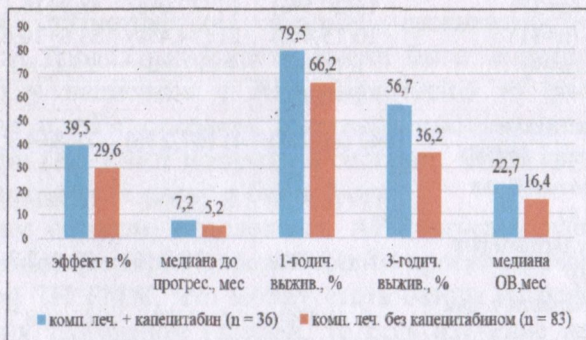


Рис.9. Эффективность комбинации капецитабина с химиотерапией

При анализе безопасности кроме известных побочных эффектов при проведении ХТ других нежелательных явлений не отмечалось. Добавление капецитабина после проведения различных схем ХТ привело к значимому увеличению частоты БРВ. Полученные результаты подтвердили эффективность применения комбинации капецитабина после системной ПХТ у больных с ТН

РМЖ, которая оказалась значимо выше по сравнению с применением только системной ХТ.

Таблица 9

**Результаты уровня экспрессии андрогеновых рецепторов у больных в зависимости от стадии, гистологической формы и степени дифференцировки опухоли**

	Характеристика опухолевого процесса	АР-статус			
		негативный (n=65)	позитивный (n=61)	БРВ	ОВ
Возраст n=126	<35 лет	13(20,0%)	11 (18,0%)	45,1±8,1	54,0±9,8
	35-44 лет	27(41,5%)	18 (29,5%)	73,5±6,2	72,5±3,7
	45-64 лет	16(24,6%)	24 (39,3%)	85,3±4,9	83,9±10,6
	>65 лет	9(13,8%)	8 (13,1%)	79,9±8,1	77,8±5,7
Стадия	I (n=12)	9(13,8%)	3 (4,9%)	91,8±6,1	89,7±8,7
	II a (n=19)	13(20,0%)	6 (9,8%)	85,3±4,4	84,4±4,2
	II b (n=28)	19(29,2%)	9 (14,8%)	80,3±7,5	77,8±5,4
	III a (n=27)	13(20,5%)	14 (23,0%)	48,9±16,1	53,3±18,2
	III b (n=31)	10(15,4%)	21 (34,4%)	53,9±10,6	45,4±10,6
	III c (n=9)	1(1,5%)	8 (13,1%)	25,1±8,1	24,0±11,0
		<b>P&lt;0,05</b>			
Морфологич. подтипы	инваз. проток. неспец. (n=84)	43 (66,2%)	41 (67,2%)	79,8±4,3	83,2±5,8
	дольковый рак (n=14)	11 (16,9%)	3 (4,9%)	49,5±11,2	62,5±3,9
	медулярный рак (n=9)	8 (12,3%)	11 (18,0%)	92,4±2,3	93,2±3,2
	метапластич. рак (n=7)	1 (1,5%)	6 (9,8%)	43,4±8,7	38,3±8,9
	апокриновый рак (n=2)	2 (3,1%)	0 (0,0%)	93,2±2,9	97,1±2,7
Степень G	II степень n=57	14 (21,5%)	43 (70,5%)	79,8±4,3	88,2±5,8
	III степень n=69	51 (78,5%)	18 (29,5%)	49,5±9,2	61,3±3,6

При анализе распределения пациентов в исследуемых группах положительная экспрессия AR+ отмечалась у 61 больных (48%), AR- - у 65 (52%). Средний возраст (AR+) пациенток был выше, чем у (AR-) (60±13 лет и 57±12 лет, соответственно). Гистологическая степень злокачественности, было выше у больных в группе с (AR-), чем (AR+). При (AR-) 1-год. выживаемость

больных составила  $85,4 \pm 2,6\%$ , 3-х летняя -  $56,7 \pm 19,2\%$ , 5-летняя -  $33,3 \pm 19,2\%$ , медиана выживаемости - 39,9 мес; при (AR+) эти показатели составили соответственно -  $93,2 \pm 8,6\%$ ,  $84,9 \pm 11,2\%$ ,  $79,3 \pm 9,2\%$ , 58,7 мес. ( $p < 0,05$ ). Различия были статистически значимы в сравнении с группой пациентов с AR- ( $p < 0,05$ ).

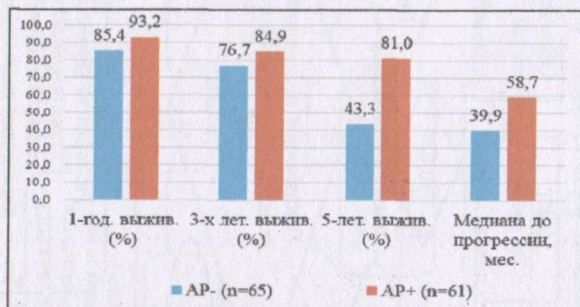


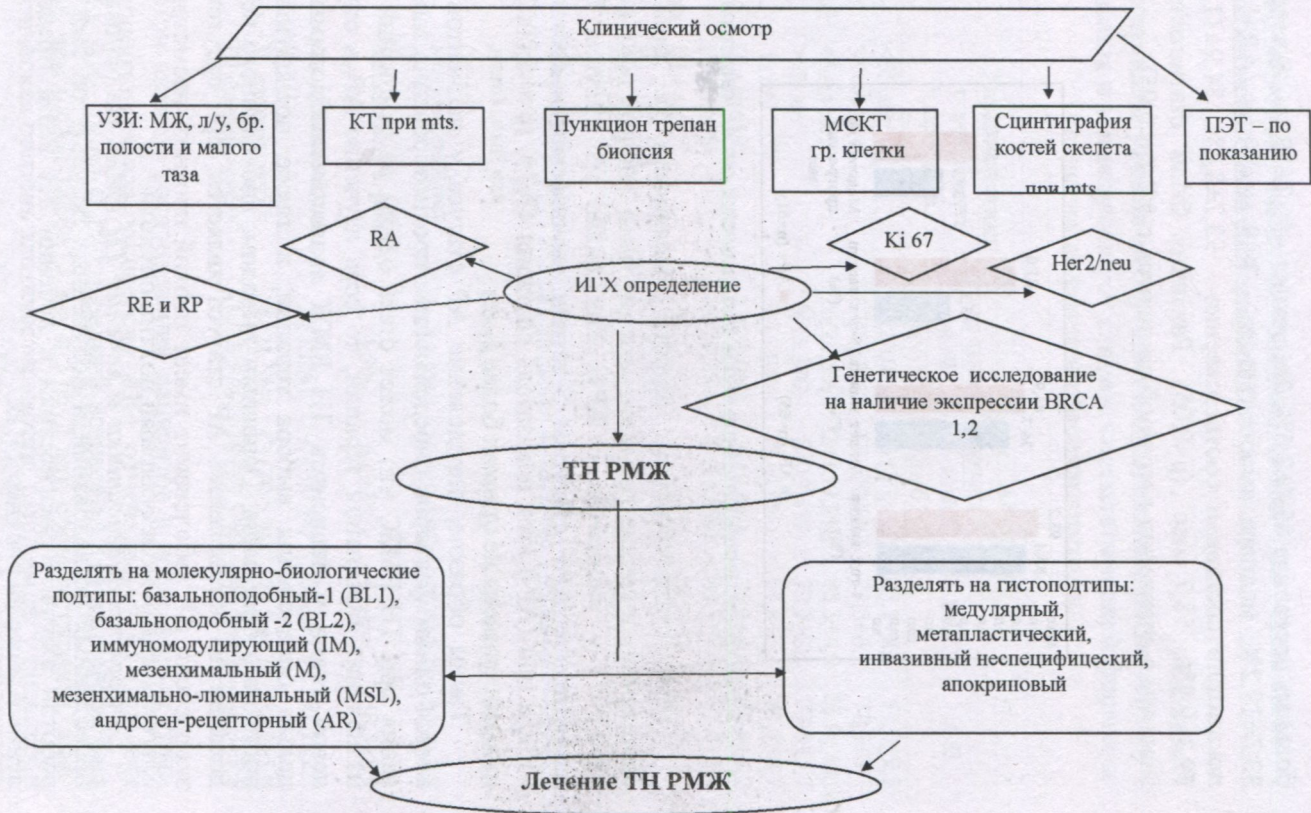
Рис. 10. Выживаемость больных в зависимости от AR статуса

При статистическом анализе выживаемости больных ожидаемая продолжительность жизни была значительно выше ( $p = 0,007$ ) у пациентов с AR+. Как видно из рисунка 8, у пациентов с AR+ статусом 5-летняя выживаемость составила 81%, а при (AR-) этот показатель составил 43,3% ( $p = 0,0007$ ), и ни один пациент не прожил более 5-лет.

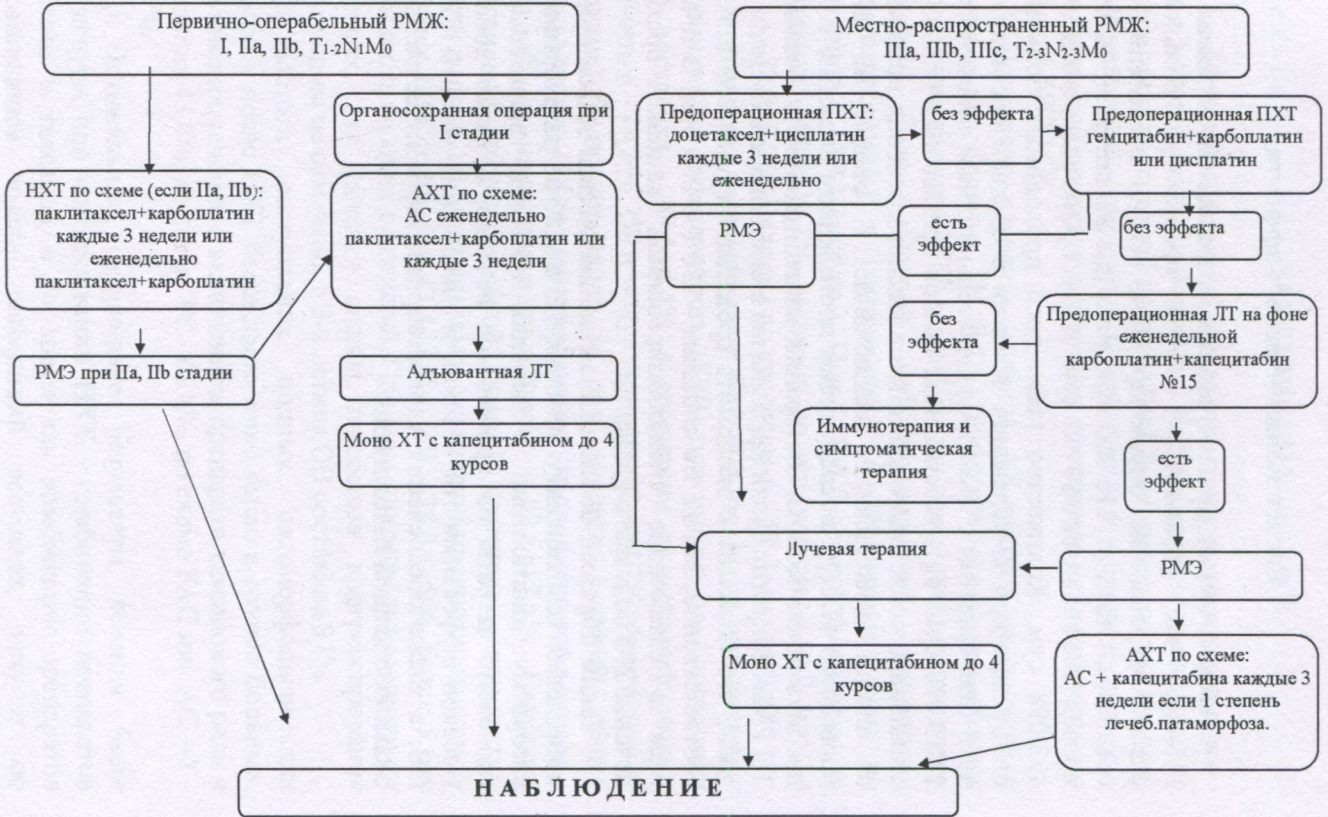
Таким образом, определение AR статуса у пациентов является одним факторов определяющим прогнозирование заболевания при ТН РМЖ, что может стать одним из оснований для назначения таргентной терапии, то есть изучение AR в опухолевой ткани у пациентов ТН РМЖ является необходимым с целью определения выбора терапии, а также последующего прогноза заболевания. Основным выводом, проведенного исследования по определению AR статуса является: при отсутствии экспрессии AR заболевание имеет плохой прогноз, несмотря на благоприятный молекулярный подтип опухоли.

**Алгоритм диагностики и лечения ТН РМЖ.** На основании проведенных исследований и полученных результатов был разработан алгоритм диагностики и лечения ТН РМЖ представленный ниже на рисунке 11,12.

# Алгоритм диагностики ТН РМЖ



## Алгоритм лечения ТН РМЖ





## Расчёт экономического эффекта

Экономический расчёт в денежном эквиваленте показал следующее, что стоимость 1 суток пребывания больной в специализированном стационаре при ЗН (1 койко/день) – в среднем составляет 116 000 сум, расходы на питание 7900 сум, проведение анализов 369 198 сум, общая сумма расходов за сутки 493 098 сум. Количество койко/дней проводимых больным в стационаре при комплексном лечении в среднем составляет 21 дней (для больных с РМЖ), следовательно общая сумма затрат - 2.813.413 сум. При сокращении сроков пребывания больного в стационаре после проведения комплексного лечения независимо от стадии заболевания (исключение 1 стадия) в начале проведения НХТ, с последующим проведением операции и ЛТ с продолжением монокимиотерапии капецитабином у больных с ТН РМЖ сократит сроки пребывания в стационаре в среднем на 5 дней, что позволит сэкономить средства в сумме 639 425 сум, соответственно, за год это составит - 230 193 000 сум. В течение года в стационаре специализированной клиники проходят лечение 295 больные с РМЖ.

Таким образом, обоснованная экономическая эффективность проведения комплексного лечения ТН РМЖ по разработанному алгоритму диагностики и лечения позволит значительно сэкономить затраты на проводимое лечение, а также добиться высокой эффективности лечения и увеличения частоты БРВ и ОВ, а также обеспечения удовлетворительного качества жизни больных с данной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Данное исследование проведено по ретроспективному изучению историй болезни больных ТН РМЖ имеющих следующие характеристики: средний возраст  $49 \pm 8,5$  лет; гистопатологической дифференцировки опухоли – G-3; с определением подтипов опухоли, который является основным критерием неблагоприятного прогноза ТН РМЖ.

2. Проведено изучение влияния AP статуса на прогноз и выживаемость больных ТН РМЖ. При (AP+) статусе отмечается уменьшение частоты MTS в лимфоузлах, уменьшением размеров опухолей, более высокой дифференцировкой, медленным метастазированием в региональные лимфатические узлы по сравнению с (AP-) статусом. При (AR-) 5-летняя выживаемость составила -  $43,3 \pm 19,2\%$ , медиана до прогрессии - 39,9 мес., а (AR+) -  $81,0 \pm 9,2\%$ , медиана до прогрессии - 58,7 мес. ( $p < 0,05$ ).

3. Изучение выживаемости больных показало, что 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при инвазивном дольковом раке составила -  $49,5 \pm 6,4\%$  в сравнении с неспецифическим вариантом -  $79,8 \pm 3,7\%$  и медуллярным -  $12,4 \pm 2,7\%$ . Аналогичные различия были отмечены и при анализе 5-летней общей выживаемости (ОВ): при инвазивном неспецифическом типе -  $73,2 \pm 3,9\%$  и инвазивном дольковом -  $52,5 \pm 17,6\%$ . Наиболее агрессивной гистологической формой отмечался метапластический подтип, при котором выявлен плохой прогноз, при этом 3-х летняя БРВ составила  $43,4 \pm 3,2\%$ , ОВ -  $38,2 \pm 3,9\%$ , более 5 лет не выжила ни одна пациентка. При медуллярном и апокриновом подтипах, как показал анализ признаков прогрессирования заболевания не отмечено, а 3-х летняя ОВ составила 97%.

4. Частота наступления полных патоморфологических регрессов после НХТ была достоверно выше в группе больных, получавших лечение с включением препарата таксанового ряда и составила 43,4%, по схеме ТС - 61,8%, по схеме FАС или АС→Т - 19,1%.

5. Оптимальные отдаленные результаты лечения были достигнуты при использовании НХТ - комбинации препаратов платины и таксанов, в то время как комбинации препаратов антрациклинов имели наихудший результат, уступая по

полученным отдаленным результатам стандартно-используемым режимам ХТ. Полученные результаты с одной стороны подтверждают высокую активность платино-содержащих режимов и свидетельствуют о важности выбора препарата-партнера, а также необходимости проведения дополнительных исследований по изучению морфологических подтипов опухоли для последующего применения платино-содержащих режимов и их внедрения в широкую клиническую практику.

6. При отечно-инфильтративной форме наилучшие результаты показала схема Доцетаксел с Цисплатином, при которой полный патоморфологический регресс был значительно выше (78,6%), чем в подгруппе больных, получивших лечение паклитаксел или гемцитабин с карбоплатином или по стандартной схеме АС.

7. Применение НХТ улучшило показатели ОВ, которые составили 81%, применение АХТ - 62%, БРВ при НХТ - 74,6 %, без НХТ - 40,7%. Режим АХТ не оказывал значимое влияния на БРВ и ОВ, что определяет необходимость использования НХТ при ТН РМЖ.

8. Проведение монотерапии с капецитабином после СХТ увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (по сравнению с только химиотерапией) с 6,7 до 9,2 месяца, улучшая 3-х летнюю ОВ до - 81,6%, против 76,5% в группе контроля.

9. Проведенные исследования указывают на необходимость включения в алгоритм диагностики изучения АР статуса, а также биологических подтипов ТН РМЖ для последующего назначения и выбора тактики терапии по разработанному алгоритму лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алимходжаева Л.Т. Диагностика и лечение местнораспространенного рака молочной железы / Л. Т. Алимходжаева, А. В. Ходжаев. - Т, 2013. - 250. Экземпляры: всего:3 - хр(2), ф7(1)

2. Жукова Л. Г. Клинические и фундаментальные аспекты прогноза и рационального лечения рака молочной железы с тройным негативным фенотипом 2015 (3). С. 196.

3. Зикиряходжаев А.Д., Фролова М.А., Рассказова Е.А., Глазкова Е.В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(2):20–6.

4. 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 characteristics). Ph. D. dissertation summary. 2010. 25 p. (In Russ.)].

5. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского института. 2015; 14 (5): 5–15.

6. Крылов АЮ, Крылов ЮВ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Клинико-морфологический анализ выявления BRCA1 с иммуногистохимической оценкой экспрессии рецепторов андрогенов и C-kit (CD117) при тройном негативном раке молочной железы у женщин Гродненской области. Проблемы здоровья и экологии. 2016;(4): 25–8.

7. Курстак ИА, Ляликов СА, Кузнецов ОЕ, Ершова МВ. Прогнозирование мутации в генах BRCA у пациенток с раком молочной железы. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2014;(1): 24–30.

8. Манихас А. Г., Бабешкин Р. Н., Палтуев Р. М. и др. Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):26–34.

9. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Перспективы адъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в городских бюджетных учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 79. – №. 6. – С. 23-30

10. Рассказова Е. А. Тройной негативный рак молочной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена 2014;5:65–70. [Rasskazova E. A. Triple-negative breastcancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. = *Oncology. Journal Named after P. A. Herzen* 2014;5:65–70. (In Russ.)].

11. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: ИД «АБВ-пресс», 2013. 234

12. Суконко ОГ, Красный СА, ред. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Минск: Профессиональные издания; 2012. 508 с.,

13. 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.)].

14. Amos KD, Adamo B, Anders CK. Triple-negative breast cancer: an update on neoadjuvant clinical trials. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:385978.

15. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2011 Apr. – Vol. 17, N7. – P. 1867–1874.

16. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype / L. J. McGhan et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 21, N2. – P. 361–367.

17. Boşch A., Eroles P., Zaragoza R., Vina J. R., Lluch A. Triple negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:206–15.

18. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit.* 2000; 6 (2): 433–438.

19. Cetin I., Topcul M. Triple negative breast cancer // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Т. 15. – №. 6. – С. 2427-2431.

20. Thike A.A., Cheok P.Y., Jara-Lazaro A.R., Tan B., Tan P., Tan P.H. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol.* 2010;23(January 1):123–133. [Epub 2009 Oct 23] [[PubMed](#)]

21. Tischkowitz M., Brunet J.-S., Begin L. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2017;7:134.

## **АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Ташкент – «Fan va texnologiya» – 2019**

Редактор:	Ш.Кушербаева
Тех. редактор:	А.Мойдинов
Художник:	Ф.Тишабаев
Корректор:	Ш.Миркасимова
Компьютерная вёрстка:	Н.Рахматуллаева

**E-mail: [tipografiyacent@mail.ru](mailto:tipografiyacent@mail.ru) Тел: 71-245-57-63, 71-245-61-61.  
Изд.лиц. АИ№149, 14.08.09. Разрешено в печать 16.04.2019.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Гарнитура «Times New Roman».  
Офсетная печать. Усл. печ.л. 1,75. Изд. печ.л. 2,0.  
Тираж 300. Заказ № 60.**

Отпечатано в типографии  
«Fan va texnologiyalar Markazining bosmaxonasi».  
100066, г. Ташкент, ул. Алмазар, 171.



ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN  
DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI

# GUVOHNONOMA

СВИДЕТЕЛЬСТВО ОБ ОФИЦИАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММЫ  
ДЛЯ ЭЛЕКТРОННЫХ –ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ МАШИН

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI HUZURIDAGI  
INTELLEKTUAL MULK AGENTLIGI  
АГЕНТСТВО ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

№ DGU 06188

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi ENM uchun dasturga berildi:

Настоящее свидетельство выдано на основании Закона Республики Узбекистан «О правовой охране программ для электронно-вычислительных машин и баз данных» на следующую программу для ЭВМ:

Сут беги уч карра салбий саратонига чалинган беморларнинг иммуногистокимёвий теширув асосидаги андроген рецепторларига асосланиб яшовчанлик кўрсаткичини прогноз қилиш учун дастур

Программа для прогнозирования выживаемости больных с трижды негативным раком молочной железы в зависимости от андрогенных рецепторов на основании иммуногистохимического исследования

Talabnoma kelib tushgan sana:  
Дата поступления заявки:

21.02.2019

Talabnoma raqami:  
Номер заявки:

DGU 2019 0193

Huquq egasi(egalari):  
Правообладатель(и):

Алмурадова Дилбар Мурадовна, UZ

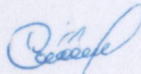
Dastur muallif(lar):  
Автор(ы):  
программы

Алмурадова Дилбар Мурадовна, Атаханова Нигора Эргашевна, Шаюсупов Наримон Рамезович, Махаров Қодирбек Толқуневич, UZ

O'zbekiston Respublikasi elektron hisoblash mashinalari uchun dasturlar davlat ro'yxatida 26.03.2019 yilda Toshkent shahrida ro'yxatdan o'tkazilgan.

Зарегистрирован в государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан, в г. Ташкенте, 26.03.2019 г.

Direktor v.v.b.  
Вр.и.о. директора



Б. Сардуллаев



INTELLEKTUAL  
MULK AGENTLIGI



ISBN 978-9943-5676-5-8



9 789943 567658

**F**AN VA   
**TEKNOLOGIYALAR**