

© Коллектив авторов, 2025
УДК 618.19-006:615.28
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20048>
ISSN – 2073-8137

Клинико-биологические характеристики химиорезистентного местно-распространенного рака молочной железы

К. А. Алиев, В. В. Олексенко, Е. Ю. Зяблицкая, А. В. Кубышкин

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Clinical and biological features of chemoresistant locally advanced breast cancer

Aliev K. A., Oleksenko V. V., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin A. V.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

В настоящее время неoadъювантная химиотерапия (НХТ) является стандартом при лечении местно-распространенного рака молочной железы (мрРМЖ). Зачастую мрРМЖ формирует устойчивость к цитостатикам, сокращая варианты НХТ. Изучено прогностическое значение клинико-биологических факторов у больных Her2/неу-негативным мрРМЖ с резистентным течением; проанализирована эффективность применения стандартизированных и дозоинтенсивных режимов химиотерапии. Установлено: единственным предиктором риска развития рефрактерности к проводимой НХТ мрРМЖ является трижды негативный биологический подтип опухоли. Применение таксанов (паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 недели) ассоциировано с достоверно более высокой частотой резистентных форм у больных люминальным мрРМЖ ($p=0,0069$), что диктует целесообразность первоочередного назначения антрациклинов в качестве терапии первой линии. В проведенном исследовании применение дозоинтенсивных схем НХТ не привело к снижению частоты формирования лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, резистентность, доксорубин, карбоплатин, паклитаксел

Neoadjuvant chemotherapy (NCT) has currently become the standard for treating locally advanced breast cancer (LABC). LABC frequently develops resistance to cytostatics, thus limiting the NAC options. This article offers a view of a study into the prognostic value of clinical and biological factors in patients with Her2/neu-negative LABC featuring a resistant course; the study also implied analyzing the effectiveness of standard and dose-dense chemotherapy modes. The results show that the only predictor of the risk of developing refractoriness to ongoing NAC in LABC is the triple-negative biological subtype of the tumor. The use of taxanes (paclitaxel 175 mg/m² once every 3 weeks) is associated with a significantly higher frequency of resistant forms in patients with luminal LABC ($p=0.0069$), which dictates the expediency of prioritizing anthracyclines as first-line therapy. Within the study in question, the use of dose-dense NCT modes did not lead to a reduction in the frequency of drug resistance development.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, resistance, doxorubicin, carboplatin, paclitaxel

Для цитирования: Алиев К. А., Олексенко В. В., Зяблицкая Е. Ю., Кубышкин А. В. Клинико-биологические характеристики химиорезистентного местно-распространенного рака молочной железы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(3):214-217. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20048>

For citation: Aliev K. A., Oleksenko V. V., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin A. V. Clinical and biological features of chemoresistant locally advanced breast cancer. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(3):214-217. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20048> (In Russ.)

ЗНО – злокачественное новообразование
мрРМЖ – местно-распространенный рак молочной железы
НХТ – неoadъювантная химиотерапия

РМЖ – рак молочной железы
ТН – трижды негативный

Несмотря на значительные достижения в понимании биологии рака молочной железы (РМЖ), эта патология доминирует в заболеваемости и смертности у женщин во всем мире [1]. Наиболее изученным прогностическим опухолевым предиктором, который определяет тактику лечения РМЖ, коррелируя с показателями отдаленной выживаемости, является стадия злокаче-

ственного новообразования (ЗНО). При активном амбулаторном скрининге ЗНО в подавляющем большинстве случаев (75–80 %) опухолевый процесс диагностируется в ранней стадии, тогда как у 5–10 % женщин РМЖ выявляется в стадии метастатической болезни и еще у 5–10 % женщин диагностируется как более запущенное, но еще потенциально излечимое заболевание [1, 2].

В совокупности диспансерный подход обеспечивает выявление группы женщин с местно-распространенным раком молочной железы (мрРМЖ), имеющим не всегда благоприятный прогностический профиль [3].

Термин местно-распространенный рак молочной железы охватывает гетерогенную группу новообразований молочной железы с распространением опухоли за пределы железы, включая окружающие ткани и/или лимфатические узлы, без признаков отдаленного метастазирования, по сути – хирургически нерезектабельный, если не применять системную лекарственную или лучевую терапию. В отечественных клинических рекомендациях к мрРМЖ относятся IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC стадии [4] (табл. 1).

Таблица 1

Местно-распространенный рак молочной железы по классификации TNM [4]

Стадия	TNM	Определение
IIIA	T0-3N2-3M0	Вовлечение регионарных лимфатических узлов, без признаков отдаленного метастазирования (как правило, T3N1 не считается мрРМЖ)
IIIB	T4N0-2M0	Опухоль любого размера с распространением в грудную стенку и/или на кожу (изъязвление или макроскопические интрадермальные метастазы); воспалительная карцинома
IIIC	Любое TN3M0	Метастазы в ипсилатеральные подключичные (подмышечные) лимфатические узлы с поражением подмышечных лимфатических узлов уровня I, II или без них; или в ипсилатеральные внутренние грудные лимфатические узлы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы уровня I, II; или метастазы в ипсилатеральные надключичные лимфатические узлы с поражением подмышечных или внутренних грудных лимфатических узлов или без них

В настоящее время предоперационная системная терапия является стандартом в лечении мрРМЖ [5]. В связи с ростом потребления антрациклинов и таксанов в клинической практике наметилась тенденция формирования устойчивости к вышеописанным цитостатикам, что сокращает возможности НХТ мрРМЖ [6]. Поскольку лекарственная устойчивость многофакторный процесс, включающий генетические, эпигенетические и микроокружающие механизмы [7, 8], их изучение с оценкой роли предикторов возможной неэффективности терапии является одной из приоритетных задач современной онкологии.

Цель исследования – изучение и анализ прогностического значения клинико-биологических факторов у больных с резистентным течением Her2/neu-негативного местно-распространенного РМЖ.

Материал и методы. Исследование носило проспективно-ретроспективный характер, в него включены 207 пациенток в возрасте от 26 до 78 лет (52,3±6,7 лет) с первичным местно-распространенным (T2-3N2-3, T4N0-3) РМЖ, проходивших лечение в Крымском республиканском

онкологическом клиническом диспансере имени В. М. Ефетова в период с января 2020 г. по февраль 2025 г. Критерием включения явился гистологически верифицированный РМЖ, включающий люминальный, Her2/neu-негативный и трижды негативный (ТН) иммуногистохимические варианты. Для исключения отдаленного метастазирования план обследования включал ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных и шейных лимфатических узлов, маммографию, компьютерную томографию головного мозга, органов грудной и брюшной полостей, органов малого таза, остеосцинтиграфию. Стадирование и стратификация больных РМЖ по подгруппам проводились согласно Международной классификации опухолей TNM UICC – 8-я версия (табл. 2).

Таблица 2

Распределение исследуемой когорты по стадии РМЖ и молекулярно-биологическому опухолевому статусу

Стадия РМЖ	Люминальный В (n=145)	Тройной негативный (n=62)	P
T2N3	14 (9,7 %)	6 (9,7 %)	>0,05
T3N2	35 (24,1 %)	15 (24,2 %)	>0,05
T4N0	12 (8,3 %)	6 (9,7 %)	>0,05
T4N1	59 (40,7 %)	28 (45,2 %)	>0,05
T4N2	15 (10,3 %)	4 (6,4 %)	>0,05
T4N3	10 (6,9 %)	3 (4,8 %)	>0,05

В исходной фазе исследования всем больным РМЖ выполнена НХТ препаратами: доксорубин 60 мг/м² в/в, циклофосфамид 600 мг/м² в/в (далее АС), 1 раз в 3 недели, суммарно до 4 курсов. Оценка динамики лечения проводилась каждые два курса либо при прогрессировании ЗНО.

Далее изучаемая когорта больных РМЖ была стратифицирована на подгруппы на основании иммуногистохимического подтипа: а) подгруппа больных люминальным РМЖ (подтипом В) получала таксаны (паклитаксел) в дозировке 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели суммарно до 4 курсов либо 80 мг/м² в/в – еженедельно до 12 введений; б) подгруппа больных трижды негативным РМЖ получала паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели суммарно до 4 курсов либо паклитаксел 80 мг/м² в комбинации с препаратами платины (карбоплатином АUC2) в/в – еженедельно до 12 введений (рис.).

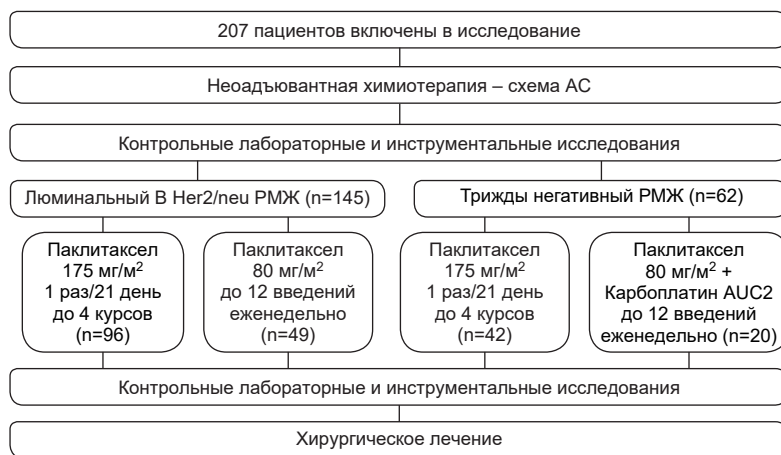


Рис. Дизайн исследования

Всем пациентам анализируемой когорты на хирургическом этапе лечения выполнена радикальная мастэктомия с лимфаденэктомией III уровня, с многофакторной оценкой гистологического материала.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Office Excel 2007, IBM SPSS Statistics, version 23.0, с использованием непараметрических методов статистики. Для анализа различий частот в двух независимых группах применяли критерий Пирсона (χ^2) или критерий Фишера с учетом особенностей их параметров [9]. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования в 52 случаях (25,1 %) мрРМЖ верифицирована прогрессия заболевания в виде увеличения первичного опухолевого очага и/или метастатических лимфоузлов на фоне курсов НХТ.

Анализ вероятных клинико-биологических предикторов развития лекарственной устойчивости на фоне НХТ рассматривался в контексте прогностических предикторов, рекомендованных Международным противораковым союзом: 1) пациент-зависимые факторы; 2) опухоль-зависимые факторы; 3) лечение-зависимые факторы.

Пациент-зависимые факторы.

В анализируемой группе выявленной резистентности средний возраст пациентов составил $49,5 \pm 6,7$ лет, не продемонстрировав статистически значимых отличий при сравнении с пациентами из общей когорты $52,3 \pm 6,7$ ($p=0,87$). Таким образом, резистентное течение мрРМЖ встречается в любых возрастных группах и не ассоциировано только с молодым возрастом больных. Возраст не является предиктором неблагоприятного прогноза для больных мрРМЖ, в отличие от коморбидности. Очевидно, что большинство случаев РМЖ возникает у пожилых людей, которые также имеют множественные сопутствующие заболевания, что, в свою очередь, влияет на принятие решения о режиме планируемой терапии (выбор режима, дозозависимость лечения) и результаты лечения РМЖ.

Опухоль-зависимые факторы:

– *стадия:* все больные в исследуемой когорте были в III стадии заболевания, чаще выявлена IIIВ стадия: в первой подгруппе – 61,5 %, во второй – 61,3 % ($p=0,99$);

– *форма роста:* в большинстве случаев резистентное течение мрРМЖ было ассоциировано с диффузной воспалительной формой опухолевого роста – 32 случая, хотя и во всей исследуемой когорте преобладали диффузные формы опухолевого роста, таким образом, не выявив статистически значимых различий при сравнении подгрупп ($p=0,83$);

– *дифференцировка опухоли (grade):* по морфологической характеристике все опухоли в исследуемой группе получили следующее распределение: grade 3 – 31 больной, grade 2 – 21 больной. При сравнении данных с пациентами из общей когорты также не было выявлено статистически значимой разницы, что не позволяет рассматривать эти данные опухолевой дифференцировки как прогностически значимый фактор;

– *иммуногистохимический подтип:* в подгруппе люминального В Her2/neu-негативного РМЖ было выявлено 28 случаев резистентного течения мрРМЖ (28/145, 19,3 %), в подгруппе ТН – 24 (24/62, 38,7 %). Исторически ТН РМЖ является одним из наиболее агрессивных биологических подтипов с неблагоприятным прогнозом течения и исхода заболевания [10]. Полученные в исследовании данные наглядно демонстрируют прогностическое значение молекулярно-биологического опухолевого подтипа, указывая на статистически зна-

чимые отличия при сравнении частоты резистентного течения ТН ($p=0,0003$) и гормонозависимого мрРМЖ.

Лечение-зависимые факторы.

Режимы химиотерапии:

Люминальный В Her2/neu РМЖ. На первом этапе НХТ, после терапии антрациклинами (режим АС), местное прогрессирование заболевания было выявлено в 5,5 % (8 больных) случаев, что потребовало смены режима НХТ. На втором этапе НХТ еженедельное введение паклитаксела (после терапии антрациклинами) не снизило частоту таксан-резистентного РМЖ: при использовании паклитаксела 175 мг/м^2 1 раз в 21 день зафиксировано дополнительно 13 случаев (13,5 %) таксан-резистентного РМЖ, 2 случая антрациклин-таксан-резистентного РМЖ, а при еженедельных введениях паклитаксела по 80 мг/м^2 до 12 введений еженедельно – еще 7 случаев (14,3 %, $p=0,83$). Стоит отметить, что встречаемость резистентного течения местно-распространенного РМЖ на фоне проводимой терапии таксанами выше по сравнению с антрациклинами ($p=0,0069$).

Трижды негативный РМЖ. По сравнению с гормонозависимым РМЖ на фоне НХТ в группе ТН мрРМЖ местное прогрессирование заболевания развивалось в 2 раза чаще – в 11,3 % случаев (7 пациентов). На следующем этапе НХТ еженедельное введение паклитаксела в комбинации с препаратами платины (после терапии антрациклинами) также не снизило встречаемость резистентного РМЖ: при применении паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 1 раз в 21 день дополнительно выявлено 13 случаев (31 %) таксан-резистентного РМЖ, при еженедельных введениях паклитаксел 80 мг/м^2 в/в + карбоплатин АUC2 в/в до 12 введений еженедельно – 6 случаев (30 %, $p=0,94$). При этом у 5 пациентов выявлен антрациклин-таксан-резистентный РМЖ. То есть независимо от выбранной дозозависимой схемы, в том числе в сочетании с карбоплатином, практически каждый третий случай РМЖ характеризовался формированием таксан-резистентности к проводимой терапии.

Для определенных групп больных мрРМЖ оптимальным подходом является лекарственная терапия, в основе которой лежит комбинация препаратов, тогда как в других клинических случаях предпочтительнее монотерапевтический режим с последовательным применением отдельных цитостатических агентов [5]. По результатам проведенного исследования, в группе больных люминальным В мрРМЖ приоритет в начале лечения должен быть отдан антрациклиновым противоопухолевым препаратам, поскольку дозоуплотненные режимы НХТ не снизили риск реализации резистентности в лечении мрРМЖ. При этом совершенно очевидна необходимость изучения фундаментальных механизмов возникновения лекарственной устойчивости к основным химиотерапевтическим препаратам первой линии терапии. Стратификация по клинико-биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам заболевания на каждом этапе прогрессирования поможет выявить причину резистентности и подобрать оптимальную стратегию лечения.

Клетки РМЖ имеют уникальный метаболизм в процессе развития. Подобная метаболическая активность стимулирует клетки ЗНО молочной железы создавать аномальную внутреннюю среду, что приводит к огромным изменениям эндогенного клеточного метаболизма, а также к взаимодействию с экзогенными клетками. Экспрессия и активность ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, связанные с метаболизмом опухолевых клеток, также отличаются от нормальных клеток [10, 11]. Концепция рабо-

ты многих противоопухолевых препаратов, включая препараты НХТ РМЖ, заключается в метаболической дестабилизации опухолевых клеток для достижения регресса их пролиферативной активности. Механизм лекарственной резистентности РМЖ более сложен и представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс [7]. Это результат взаимодействия раковых клеток внутри опухоли, а также тесно связанный с ролью клеток РМЖ и окружающей их среды. С непрерывным развитием клинической фармакологии появились новые варианты преодоления лекарственной устойчивости РМЖ, стали применяться, в том числе, персонализированные методы нивелирования резистентности к цитостатикам [8, 12]. Накопление знаний о молекулярных основах резистентности РМЖ к НХТ, поиск оптимальных предикторов формирования устойчивости открывают новые потенциальные возможности для повышения эффективности лечения.

Заключение. Установлено, что единственным предиктором риска развития рефрактерности к проводимой НХТ мРМЖ является трижды негативный биологический подтип опухоли. Применение таксанов ассоциировано с достоверно более высокой частотой

резистентных форм у больных люминальным мРМЖ, что диктует целесообразность первоочередного назначения антрациклинов в качестве терапии первой линии. Применение дозоинтенсивных схем НХТ с еженедельным введением паклитаксела – как в монотерапии при люминальном подтипе, так и в комбинации с препаратами платины при трижды негативном РМЖ – не приводит к снижению частоты формирования лекарственной устойчивости. Это требует персонализации подходов к формированию фармакоэкономических технологий с учетом предикторов раннего выявления устойчивости клеток РМЖ к назначаемым препаратам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проводится при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», № 123030700011-4 от 07.03.2023, по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22.

Литература/References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. [et al.]. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Xiong X., Zheng L. W., Ding Y., Chen Y. F., Cai Y. W. [et al.]. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025;10(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
3. Dhanushkodi M., Sridevi V., Shanta V., Rama R., Swaminathan R. [et al.]. Locally advanced breast cancer (LABC): Real-World outcome of patients from Cancer Institute, Chennai. *JCO Global Oncology.* 2021;7(7):767-781. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00001>
4. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Королева И. А., Пароконная А. А. [и др.]. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):157-200. [Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhigulev A. N., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A. [et al.]. Breast cancer. Practical recommendations RUSSCO, chapter 1.2. *Zlokačestvennyye opuholi. – Malignant tumors.* 2023;13(3s2-1):157-200. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet.* 2023;401(10384):1277-1292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00285-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00285-4)
6. An J., Peng C., Tang H., Liu X., Peng F. New advances in the research of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9644. <https://doi.org/10.3390/ijms22179644>
7. Khan M. M., Yalamarty S. S. K., Rajmalani B. A., Filipczak N., Torchilin V. P. Recent strategies to overcome breast cancer resistance. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2024;197:104351. <https://doi.org/10.1016/j.critrev-onc.2024.104351>
8. Щетинин Е. В., Афанасьева Г. А., Сирак С. В., Шкоденко О. Н., Нередько Ю. С. [и др.]. Иммунотерапия опухолевых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(5):41-48. [Shchetinin E. V., Afanasyeva G. A., Sirak S. V., Shkodenko O. N., Neredko Yu. S. [et al.]. Immunotherapy of tumor diseases. *Ekspierimetalnaja i kliničeskaja farmakologija. – Experimental and clinical pharmacology.* 2022;85(5):41-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-41-48>
9. Вострецова А. С., Булдакова Т. И. Исследование статистических методов анализа данных для оценки состояния человека. *Математические методы в технологиях и технике.* 2023;5:87-92. [Vostretsova A. S., Buldakova T. I. Research of statistical methods of data analysis to assess the human condition. *Matematicheskie metody v tekhnologiyakh i tekhnike. – Mathematical methods in technology and engineering.* 2023;5:87-92. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52348/2712-8873_MMTT_2023_5_87
10. Karim A. M., Eun Kwon J., Ali T., Jang J., Ullah I. [et al.]. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem. Pharmacol.* 2023;212:115545. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115545>
11. Kuo W. H., Chang Y. Y., Lai L. C., Tsai M. H., Hsiao C. K. [et al.]. Molecular characteristics and metastasis predictor genes of triple-negative breast cancer: A clinical study of triple-negative breast carcinomas. *PLoS ONE.* 2012;7:e45831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045831>
12. Yan Q., Deng Y., Zhang Q. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: Features and treatments. *Cancer Sci.* 2024;115(8):2506-2514. <https://doi.org/10.1111/cas.16208>

Поступила 07.05.2025

Сведения об авторах:

Алиев Казим Алиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии;
тел.: +79788929199; e-mail: K8929199@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>

Олексенко Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой;
тел.: +79788929199; <https://orcid.org/0000-0001-7272-1876>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ;
тел.: +79787434810; e-mail: evgu79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Кубышкин Анатолий Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, директор Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии»;
тел.: +79787434810; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>