

*На правах рукописи*

**КОЧЕТКОВА ЯРОСЛАВА ИГОРЕВНА**

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПАХ РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Фролова Мона Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Высоцкая Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Глузман Марк Игоревич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» июня 2026 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2026 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д.М.Н.

**Гордеев Сергей Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения в России (22,4% от всех злокачественных образований у женщин, 12,3% от всех злокачественных образований обоих полов). В 2022 г. абсолютное число новых случаев РМЖ среди женского населения составило 76 520, в 2012 г. данный показатель составил 59 037. Общая заболеваемость РМЖ достигла 97,50 на 100 тыс. женщин, тогда как в 2012 г. данный показатель составлял 76,74 на 100 тыс. женщин, среднегодовой темп прироста - 1,51%, общий - 19,26%. При этом смертность от РМЖ уменьшается, но остается ведущей причиной смерти среди женского населения (15,8% от всех злокачественных образований у женщин), так, в 2022 г. данный показатель составил 25,97 на 100 тыс. женщин, а в 2012 г - 29,81 на 100 тыс. женщин, абсолютное число умерших в 2022 году от РМЖ женщин составило 20 379.

Люминальные подтипы РМЖ наиболее распространены. Люминальный тип А рака молочной железы занимает первое место по частоте встречаемости среди всех подтипов РМЖ, и составляет около 30—45%, это эстроген-зависимые и мало агрессивные опухоли с низким уровнем Ki67, которые имеют наилучший прогноз. Люминальный HER2(-) подтип В составляет 14—18% и это агрессивные опухоли с экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ), с низким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона (РП) и/или высоким уровнем экспрессии индекса пролиферации Ki67, имеют значительно худший прогноз.

Выбор тактики лечения, как раннего, так и местно-распространенного гормонозависимого РМЖ представляет значительные трудности вследствие того, что эти опухоли отличаются выраженной гетерогенностью, от благоприятного люминального А подтипа, отличающегося высокой чувствительностью к гормональной терапии (ГТ), до агрессивного люминального подтипа В, требующего назначения химиотерапии (ХТ). Кроме того, имеется многочисленная промежуточная группа, когда трудно определить к какому варианту относится опухоль (высокие уровни РЭ/РП и Ki67 >30% или низкие уровни РЭ/РП и Ki67 <30%). Таким образом, важнейшей задачей является поиск дополнительных факторов, определяющих чувствительность к тому или

иному варианту терапии, а также прогноз заболевания.

В поисках способов ускорить внедрение новых, более эффективных лекарств и схем лечения, особую значимость приобрела неоадьювантная терапия, включающая такие методы, как ХТ, ГТ и таргетная терапия. Проведение неоадьювантной системной терапии делает возможным выполнение операции в случае местно-распространенного РМЖ и уменьшение объема хирургического вмешательства в случае первично-резектабельного РМЖ, а также позволяет *in vivo* оценить чувствительность опухоли к проводимой терапии.

При местно-распространенном люминальном HER2(-) подтипе РМЖ в качестве неоадьювантной терапии может использоваться ХТ (в том числе дозоинтенсивная) или ГТ (у больных в менопаузе). Чаще всего используется именно ХТ, в том числе вследствие отсутствия убедительных исследований по неоадьювантной гормональной терапии (НГТ) и по сравнению двух методов. Имеющиеся на настоящий момент исследования как правило в качестве конечных точек имели частоту объективных ответов (ЧОО), частоту выполнения органосохранных операций (ОСО), но не показатели выживаемости, что, безусловно, представляет наибольший интерес. Однако представляется логичным, что ряд больных, имеющих высокие уровни экспрессии РЭ и РП, низкую степень злокачественности и низкий Ki67, могут иметь преимущества при назначении НГТ, в то время как больным с агрессивным люминальным В подтипом требуется назначение неоадьювантной химиотерапии (НХТ). К сожалению, в настоящий момент не существует четкого понимания, каким больным требуется назначение НХТ, а каким НГТ.

Кроме того, требуется поиск факторов, предсказывающих эффективность различных вариантов неоадьювантной терапии именно при люминальном подтипе.

#### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(-) подтипом РМЖ путем индивидуализации выбора тактики неоадьювантной лекарственной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить эффективность НГТ у больных с потенциально высокой гормоночувствительностью (высокий уровень экспрессией РЭ и РП (7-8 баллов) + Ki67 <30%)

2. Изучить эффективность НГТ и НХТ у больных с потенциально умеренной гормоночувствительностью (высокий уровень экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) + Ki67  $\geq 30\%$  или низкий уровень экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов) + Ki67  $< 30\%$ );

3. Изучить эффективность неоадьювантной дозоинтенсивной ХТ у больных с потенциально низкой гормоночувствительностью (низкий уровень экспрессии РЭ и РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов) + Ki67  $\geq 30\%$  или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67);

4. Изучить факторы, влияющие на эффективность различных вариантов неоадьювантной лекарственной терапии, а также прогностические маркеры эффективности лечения.

### **Методология и методы исследования**

Методологическую основу диссертационной работы составил комплексный подход, включающий ретроспективный анализ клинических данных, иммуногистохимических исследований и результатов лечения пациентов с люминальным HER2(-) раком молочной железы.

Для решения поставленных задач применялись современные методы исследования: клиничко-anamnestический анализ; иммуногистохимические исследования (определение статуса РЭ, РП, HER2, Ki67); морфологическая оценка биоптатов и операционного материала; статистические методы анализа данных.

Материалом исследования послужили данные 183 пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(-) РМЖ, получавших лечение в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России в период с 2016 по 2023 гг. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня экспрессии гормональных рецепторов и индекса пролиферации Ki67.

Во всех случаях проводилась комплексная иммуногистохимическая оценка биоптатов с определением уровня экспрессии РЭ, РП, HER2, Ki67 по стандартизированным методикам. Оценка ответа на лечение проводилась по критериям RECIST 1.1, степень патоморфологической регрессии оценивалась по системе RCB.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием современных статистических методов с применением программных пакетов Microsoft Excel и

статистического анализатора ГИС INTEGRO. Для анализа выживаемости применялся метод Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе впервые был применен индивидуализированный подход к выбору тактики неoadъювантной лекарственной терапии у больных местно-распространенным люминальным HER2(-) РМЖ в зависимости от потенциальной гормоночувствительности опухоли, проведен анализ эффективности различных вариантов неoadъювантной терапии в зависимости от биологических характеристик опухоли.

Нами впервые была проведена комплексная оценка большого количества прогностических маркеров и шкал при проведении НГТ, НХТ, дозоинтенсивной ХТ.

Путем модификации прогностической шкалы CPS-EG разработана собственная шкала CPS-EK, позволяющая четко разделить больных после проведения НГТ на прогностические группы.

Полученные данные могут быть использованы для персонификации лечения больных местно-распространенным люминальным HER2(-) РМЖ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании проведенной работы, можно сделать ряд практических выводов. В группе больных с потенциально высокой гормоночувствительностью проведение НГТ позволяет перевести в резектабельное состояние более 90% больных и обеспечивает высокие показатели выживаемости даже в отсутствие адъювантной химиотерапии (АДХТ). В группе промежуточной гормоночувствительности проведение НГТ и НХТ демонстрирует схожие результаты, выбор тактики в каждом конкретном случае может быть осуществлен на основании индивидуальных характеристик и предпочтений пациента. И наконец, в группе с потенциально низкой гормоночувствительностью продемонстрирована высокая эффективность дозоинтенсивной ХТ.

Проанализировано предиктивное и прогностическое значение различных факторов, характеризующих особенности первичной и резидуальной опухолей, таких как степень злокачественности, индекс пролиферации, степень лимфоцитарной инфильтрации, количество митозов, экспрессия РЭ, РП, рецепторов андрогенов (РА), соотношение РА/РЭ, прогностический индекс PEPI, шкала CPS-EG. Данные факторы изучены в зависимости от варианта неoadъювантной терапии и группы потенциальной

гормоночувствительности.

Разработанная нами прогностическая шкала CPS-EK может помочь врачам более точно оценивать прогноз заболевания и выбирать оптимальную тактику адъювантной лекарственной терапии.

Полученные результаты могут быть применены в рутинной практике для индивидуализации лечения пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ.

#### **Личный вклад**

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: ведение и лечение пациентов, проведение аналитического обзора литературных данных, подготовка цели и задач исследования, разработка дизайна, сбор данных из первичной медицинской документации, статистический анализ клинических данных пациентов, обобщение и систематизация результатов исследования, формулировка выводов и оформление диссертационной работы, подготовка публикаций по выполненной работе.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует специальностям паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эффективность НГТ: НГТ является эффективной стратегией лечения у пациентов с местно-распространённым люминальным HER2(-) РМЖ, с высокой экспрессией РЭ, РП и низким уровнем Ki67 (<30%). Применение НГТ позволяет достигнуть резектабельного состояния у большинства пациентов. Показатели 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) свидетельствуют о хорошем долгосрочном прогнозе у пациентов, получивших только НГТ, даже в отсутствие проведения АДХТ, что позволяет деэскалировать лечение у данной категории пациентов.

2. Сопоставимые результаты эффективности НГТ и НХТ: проведение НГТ у пациентов с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) + Ki67  $\geq$ 30% или низким уровнем экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq$ 6 баллов) + Ki67 <30%) обеспечивает показатели 4-летней БРВ и ОВ, сопоставимые с

результатами НХТ, что указывает на возможность отказа от ХТ у части пациентов.

3. Эффективность дозоинтенсивной НХТ: дозоинтенсивная НХТ является эффективной тактикой лечения у пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли, такими как низкий уровень экспрессии РЭ и РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов) + Ki67  $\geq 30\%$  или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. Несмотря на низкую частоту достижения полного патоморфологического регресса (пПР), использование дозоинтенсивной НХТ демонстрирует удовлетворительные показатели выживаемости, что подчеркивает её значимость в лечении пациентов с агрессивными формами РМЖ.

4. Шкала CPS-EK для оценки риска прогрессирования: разработанная шкала CPS-EK демонстрирует эффективность в оценке риска прогрессирования заболевания у пациентов, получающих НГТ, что делает её важным инструментом для персонализации лечебной стратегии, а именно возможность отказа от АДХТ у пациентов с CPS-EK 2-3 балла.

5. Индивидуализация лечения: результаты исследования подчёркивают необходимость индивидуального подхода к выбору лечебных схем в зависимости от характеристик опухолевого процесса (Grade (G), уровень экспрессии РЭ, РП, Ki67), включая НГТ, НХТ, дозоинтенсивную НХТ, для обеспечения наилучшего результата лечения у разных категорий пациентов с местно-распространённым люминальным HER2(-) РМЖ.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанный алгоритм выбора между НГТ и НХТ, а также модифицированная прогностическая шкала CPS-EK используются в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для планирования лечения у пациенток с местно-распространённым люминальным HER2(-) РМЖ, что позволяет оптимизировать терапию и улучшить результаты лечения. Акт внедрения от «27» июня 2025 г.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 01 июля 2025 г. на совместной научной конференции отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой

лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения опухолей молочной железы, отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, патологоанатомического отделения отдела консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Публикации**

Результаты исследования опубликованы в 2 научных статьях в журналах, включенных в действующий перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста, включает в себя 23 таблицы и 28 рисунков. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений» и «Список литературы». Список литературы состоит из 174 источников, в том числе 16 отечественных и 158 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 183 пациента с впервые выявленным местно-распространённым люминальным HER2(-) РМЖ (стадии T2-4 и/или N2-3M0), получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2011 по 2023 гг.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с ECOG 0-1, морфологически верифицированным РЭ/РП(+) и HER2(-) РМЖ без отдалённых метастазов. У всех пациенток до лечения выполнялась core-биопсия опухоли с обязательным ИГХ-исследованием (определение РЭ, РП, HER2, Ki67). Оценка рецепторного статуса проводилась по системе Allred.

В зависимости от биологических характеристик опухоли пациентки были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу (n=60) включались пациенты с высокой экспрессией РЭ и РП (по 7-8 баллов) и Ki67 <30%, G1-2. Лечение включало проведение НГТ ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки, внутрь либо анастразол 1 мг 1 раз в сутки внутрь) у больных в менопаузе или прием тамоксифен 20 мг в сутки (+/- гозерелин 3,6 мг п/к каждые 28 дней) у пациентов в пременопаузе.

Во 2-ю группу были включены пациенты с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) + Ki67  $\geq$ 30% или низким уровнем экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq$ 6 баллов) + Ki67 <30%, G1-2. Включенным пациенткам проведено лечение по одной из ниже указанных схем:

1. Проведение НГТ (n=39) ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки, внутрь либо анастразол 1 мг 1 раз в сутки внутрь) у больных в менопаузе. Прием тамоксифена 20 мг в сутки (+/- гозерелин 3,6 мг п/к каждые 28 дней) у пациентов в пременопаузе. В случае положительного ответа на ГТ лечение было продолжено до достижения резектабельного состояния (4-8 месяцев).

2. Проведение НХТ (n=36) по схеме 4 цикла АС (доскорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>)/ЕС (эпирубицин 90–100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 недели с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>.

В 3-ю группу (n=48) вошли пациенты с низким уровнем экспрессии РЭ и РП ((РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq$ 6 баллов + Ki67  $\geq$ 30% или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ/РП и Ki67. Пациентам была проведена НХТ по схеме 4 цикла АС доскорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>)/ЕС (эпирубицин 90–100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) в дозоинтенсивном режиме (каждые 14 дней) с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели/4 циклами паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> раз в 2 недели/ 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> (+/- карбоплатин AUC2).

Оценка ответа на лечение проводилась по критериям RECIST 1.1. после завершения неoadьювантного лечения выполнялось хирургическое вмешательство с последующей оценкой степени патоморфологического ответа по системе RCB.

Кроме этого, произведен анализ предикторов эффективности НГТ и НХТ, включающих уровень экспрессии РЭ, РП, РА, соотношения РА/РЭ, динамику индекса пролиферации Ki67, выраженность лимфоидной инфильтрации (ИОЛ), количество

митозов в первичной и резидуальной опухоли. Для оценки эффективности и прогноза использовались следующие системы: PERI — прогностический индекс, учитывающий стадию резидуальной опухоли, экспрессию РЭ и Ki67; CPS-EG — шкала, объединяющая клиническую и патологическую стадию, экспрессию РЭ и степень дифференцировки (G).

Первичными конечными точками являлись: для 1-й группы - частота перевода в резектабельное состояние; для 2-й группы - доля пациенток со снижением Ki67 на  $\geq 50\%$ ; для 3-й группы - частота пПР. Вторичными конечными точками служили безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

### Статистический анализ

В соответствии со статистической гипотезой, в 1-й группе было проведено нерандомизированное исследование, целью которого был перевод в резектабельное состояние  $>80\%$  пациентов. При заданном уровне ошибки 1 рода (альфа = 0,05) и ошибки 2 рода ( $\beta=0,2$ ) в исследование необходимо было включить 50 пациентов для получения достоверных результатов. Мощность исследования составит 80%.

Во 2-й группе проведено двухстадийное исследование (конечная точка — снижение индекса Ki67 на  $\geq 50\%$ ). Пациенты были рандомизированы на две подгруппы: НГТ и НХТ. В каждую группу на первом этапе включали по 10 человек; если у 3 из них отмечалось снижение Ki67  $\geq 50\%$ , исследование продолжалось до включения 28 пациентов в группу, чтобы у 15 был достигнут желаемый ответ.

В 3-й группе проведено нерандомизированное исследование с целью увеличения частоты пПР с 15% до 30% при дозоинтенсивной НХТ (по сравнению с историческим контролем). При уровне ошибки  $\alpha=0,05$  и  $\beta=0,2$  для мощности 80% требовалось включить 48 пациентов.

БРВ и ОВ рассчитывались с даты начала терапии. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера с сравнением лог-ранк тестом.

Сравнение количественных переменных проводилось с помощью критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, качественных — с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициентов Спирмена и Кендалла.

Для многофакторного анализа влияния факторов на исходы применялись методы логистической регрессии. Во всех случаях использовался 95% доверительный интервал

и двусторонний  $p$ -уровень значимости. Статистическая обработка выполнена в программном обеспечении ГИС INTEGRO.

## Результаты исследования

### Группа 1: характеристика пациентов, результаты, обсуждение

В 1-ю группу вошли 60 пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(-) РМЖ, характеризующимся высокой экспрессией РЭ и РП (7-8 баллов) и низким уровнем пролиферативной активности (Ki67 <30%). Все пациенты получали НГТ в течение 4-10 месяцев (медиана — 6 месяцев). Первичной конечной точкой являлся перевод в резектабельное состояние более чем у 80% пациентов.

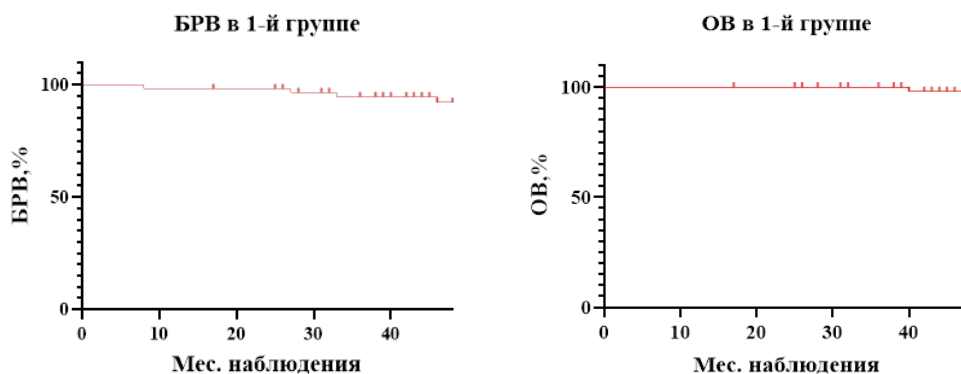
Пациенты (медиана возраста 57 лет) в основном были в менопаузе (63,3%), с местно-распространенным процессом (стадии IIB–IIIC у 78,4%, T4 у 78,4%, N+ у 66,7%). Преобладал инвазивный рак неспецифического типа (76,7%), G1-2 (100%), медиана Ki67— 20%.

Резектабельное состояние достигнуто у 96,7% (58/60) пациентов. Клинический ответ распределился следующим образом: полный ответ — 3,3%, частичный ответ — 71,7%, стабилизация заболевания — 21,7%. Двум пациентам (3,3%) потребовалась смена лечения на ХТ из-за локального прогрессирования опухолевого процесса. В итоге все пациенты были прооперированы.

После НГТ отмечено значимое снижение Ki67 до медианы 8% ( $p < 0,0001$ ; до <10% у 52,8%), снижение РЭ до  $\leq 6$  баллов - у 18,9% ( $p = 0,0002$ ) и потеря РП - у 20,7% ( $p < 0,0001$ ). Патоморфологический ответ: RCB I - 5,2%, RCB II - 41,4%, RCB III - 53,4%; достижение пПР не отмечено. Динамика ИОЛ и митозов была незначимой.

АДХТ получили 39,7% пациентов, в основном с неблагоприятными прогностическими факторами:  $pN2-3$ , RCB-III, Ki67>10%, в подавляющем большинстве случаев (78%) это были 4-6 курсов ТС (доцетаксел + циклофосфан). 4-летняя БРВ составила 95,0% без АДХТ и 91,3% при проведении АДХТ, что подтверждает возможность безопасной деэскалации лечения у пациентов с высокой гормоночувствительностью.

Медиана наблюдения в данной группе составила 50 месяцев (8-122). Прогрессирование заболевания отмечено у 8,3% пациентов. 4-летняя БРВ составила 92,1%, ОВ — 97,9% (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – 4-летняя БРВ и ОВ в 1-й группе пациентов

Однофакторный анализ не выявил значимого влияния большинства изученных факторов на БРВ, за исключением исходного поражения лимфоузлов. 4-летняя БРВ при cN0-1 составила 100%, тогда как у пациентов с cN2-3 — 73,0% ( $p=0,0063$ ). При проведении комплексной оценки клинико-морфологических характеристик исходной и резидуальной опухоли, только cN оказался независимым благоприятным прогностическим фактором в отношении БРВ при многофакторном анализе (cN0–1 против cN2–3): ОР = 0,16, 95 % ДИ 0,03–0,89,  $p = 0,036$ .

Таким образом, проведение НГТ у группы пациентов с благоприятными характеристиками опухолевого процесса является эффективным методом лечения, позволяющим достичь резектабельного состояния более чем у 90% больных, обеспечивая высокие показатели БРВ (при относительно небольшом сроке наблюдения) и ОВ. Проведение НГТ позволяет безопасно отказаться от проведения АДХТ более чем у половины больных, а также деэскалировать объем АДХТ при наличии показаний для ее проведения. Полученные результаты позволяют рассматривать НГТ в качестве приоритетной опции лечения у данной группы пациенток в менопаузе и закладывают основу для ее изучения у больных в пременопаузе.

### **Группа 2: характеристика пациентов, результаты, обсуждение**

Во 2-ю группу вошли 75 пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(–) РМЖ и умеренной потенциальной гормоночувствительностью. Критериями включения являлись: высокий уровень экспрессии РЭ и РП (по 7-8 баллов) + индекс пролиферации Ki67  $\geq 30\%$  или низкий уровень экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов) + Ki67  $< 30\%$ . Все опухоли имели степень

злокачественности G1-2. Первичной конечной точкой было снижение индекса Ki67 на  $\geq 50\%$  после лечения. Пациенты получали либо НГТ (n=39), либо НХТ (n=36).

В группе НГТ медиана возраста была выше (62 года против 56,5 лет), доля пациенток в менопаузе составляла 76,9% против 51,4% в группе НХТ. В группе НГТ чаще встречалась стадия ПШВ (76,9% против 30,6%), тогда как в группе НХТ преобладала стадия ПС (43,2% против 12,8%). Клиническая стадия T4 диагностирована у 89,7% пациенток в группе НГТ и 56,8% — в группе НХТ. Клинические признаки поражения лимфоузлов (cN+) отмечались у 61,5% в группе НГТ и 100% в группе НХТ. Медиана Ki67 составила 30,5% в группе НГТ и 50% в группе НХТ. Высокая экспрессия РЭ (7–8 баллов) определялась у 94,9% (НГТ) и 100% (НХТ).

Резектабельное состояние достигнуто у 89,7% пациентов в группе НГТ и у 94,4% — в группе НХТ. Смена лечения потребовалась у 4-х (10,3%) пациентов из группы НГТ из-за недостаточного ответа или прогрессирования и у 2-х (5,4%) из группы НХТ в связи с недостижением резектабельного состояния. Статистически значимое снижение уровня Ki67 отмечено в обеих группах (p=0,045 и p=0,0001 соответственно). Медиана Ki67 в резидуальной опухоли составила 15% после НГТ и 20% после НХТ. Снижение индекса Ki67 на  $\geq 50\%$  достигнуто у 48,4% пациентов в группе НГТ и у 38,1% — в группе НХТ.

После лечения наблюдалось значимое снижение экспрессии РП в обеих группах (p<0,0001 для НХТ и p=0,0039 для НГТ). Частота пПР составила 5,7% после НГТ и 14,7% после НХТ. Частота отсутствия поражения лимфоузлов (pN0) после лечения составила 42,9% в группе НГТ и 11,8% в группе НХТ.

Медиана времени наблюдения составила 53 месяца. Прогрессирование отмечено в группе НГТ у 17,9% (у 11,4%, получавших только НГТ, трое пациентов получили на предоперационном этапе и НГТ и НХТ). В группе НХТ прогрессирование отмечено у 25%, все эти пациенты получали только НХТ. АДХТ получили 14 пациентов (40,0%) в группе НГТ. Как и в 1-й группе это были больные с РСВ- III, N2, Ki67>10%. В большинстве случаев было проведено 4 курса ТС - 9/14.

4-летняя БРВ составила 86,8% для группы НГТ и 77,4% для группы НХТ. 4-летняя ОВ — 95% и 90% соответственно.

При проведении НГТ не было выявлено факторов, достоверно ассоциированных с прогнозом, включая РЕРІ (64,5% больных имели умеренный индекс (1–3 балла), 35,5% — высокий ( $\geq 4$  баллов)), CPS-EG (88,2% больных имели 2–3 балла, 11,8% — 4 балла).

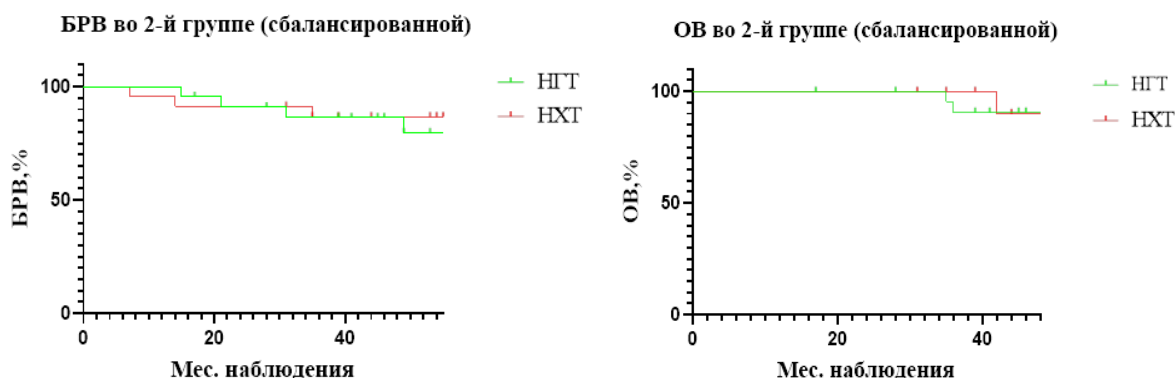
При многофакторном анализе в группе НХТ неблагоприятную прогностическую значимость имели: клинически определяемое поражение регионарных лимфоузлов (cN2-N3): ОР=2,45 (p=0,004); снижение Ki67 на <50%: ОР=3,25 (p=0,030); шкала CPS-EG (3-4 балла): ОР=2,05 (p=0,020) – худший прогноз.

Группы НГТ и НХТ достоверно отличались друг от друга по ряду характеристик. Поэтому, для корректного сравнения между собой групп НГТ и НХТ нами была проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis) по основным клинко-морфологическим характеристикам (менструальный статус, сТ, сN, стадия, уровень экспрессии РЭ и РП, уровень Ki67). После проведения псевдорандомизации в группы НГТ и НХТ было включено по 23 пациента.

Резектабельного состояния достигли 87% пациентов в группе НГТ и 91% в группе НХТ (p=0,636), при этом пПР был зарегистрирован у 10% и 14,3% пациентов, соответственно. Статистически значимых различий в распределении категорий остаточной опухолевой нагрузки (RCB 0, I, II, III) между группами не выявлено (p=0,25).

Анализ динамики биомаркеров показал статистически значимое снижение уровня Ki67 в обеих группах (p<0,05). При этом медиана Ki67 в резидуальной опухоли была достоверно ниже в группе НГТ (14,5% против 22,5% в группе НХТ; p=0,005), хотя доля пациентов со снижением Ki67  $\geq 50\%$  была сопоставима (47,1% против 57,1%, p=0,2845).

В сбалансированных группах 4-летняя БРВ составила 86,3% для НГТ и 87,6% для НХТ (ОР=1,759, 95% ДИ 0,4397–7,036, p=0,686), 4-летняя ОВ — 90,4% и 90% соответственно (ОР=1,576, 95% ДИ 0,3564–6,971, p=0,546). Данные отражены в графиках на рисунке 2.



**Рисунок 2** – 4-х летняя БРВ и ОВ в 2-й группе пациентов (сбалансированная)

Полученные результаты демонстрируют сопоставимую эффективность НГТ и НХТ у пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ и умеренной гормоночувствительностью. Несмотря на изначальные различия в группах, после корректировки показатели выживаемости не имели статистически значимых различий. Это свидетельствует о том, что для данной категории пациентов НГТ может рассматриваться как альтернатива НХТ, позволяя избежать токсичности, связанной с ХТ. Выбор тактики лечения должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента и его предпочтениях.

### **Объединенный анализ 1 и 2 групп пациентов, получавших НГТ и шкала CPS-EK**

Учитывая отсутствие статистически значимых различий в показателях БРВ между 1-й и 2-й группами пациентов, получавших НГТ мы объединили их для проведения дополнительного комплексного анализа. В итоговую выборку вошли 99 пациентов, в том числе 6 пациентов, переведенных на НХТ.

Однофакторный анализ 4-х летней БРВ после НГТ (n=99) выявил следующие значимые неблагоприятные прогностические факторы ( $p < 0,05$ ): поражение лимфоузлов cN2-3 (БРВ 73,5% против 94,6% при cN0-1,  $p = 0,04$ ); уровень Ki67 в резидуальной опухоли  $\geq 30\%$  (БРВ 65,4% против 93,6% при  $< 30\%$ ,  $p = 0,0002$ ); оценка по шкале CPS-EG 3-4 балла (БРВ 77,0% против 93,3% при 2 баллах,  $p = 0,047$ ).

При анализе полученных данных становится очевидным, что в прогнозе заболевания после проведения НГТ следует учитывать как распространенность опухолевого процесса до и после лечения, так и биологические особенности резидуальной опухоли. Существующие шкалы (PEPI, CPS-EG) не полностью учитывают эти параметры при люминальном РМЖ, так, индекс PEPI учитывает степень распространённости резидуальной опухоли, степень экспрессии РЭ и Ki67, однако не учитывает исходную стадию заболевания. Шкала прогноза CPS-EG напротив, учитывает распространенность первичной и резидуальной опухоли, однако не учитывает ее биологические характеристики, так как все опухоли с люминальным РМЖ положительны по РЭ и имеют в основном G1-2 (мы не рекомендуем проведение НГТ при G3). Поэтому нами разработана шкала CPS-EK, дополнительно включающая уровень РЭ  $\leq 6$  баллов и Ki67  $\geq 30\%$  в остаточной опухоли. Шкала CPS-EK объединяет

три ключевых параметра, таких как клиническую стадию, патоморфологическую стадию и биологические характеристики резидуальной опухоли (Таблица 1).

**Таблица 1 - Шкала прогноза CPS + EK**

| Клин. Стадия | Балл | Патом. стадия | Балл | Опухолевый маркер  | Балл |
|--------------|------|---------------|------|--------------------|------|
| I            | 0    | 0             | 0    | РЭ $\leq$ 6 баллов | 1    |
| IIA          | 0    | I             | 0    | Ki67 $\geq$ 30%    | 1    |
| IIВ          | 1    | IIA           | 1    |                    |      |
| IIIA         | 1    | IIВ           | 1    |                    |      |
| IIВВ         | 2    | IIIA          | 1    |                    |      |
| IIIC         | 2    | IIВВ          | 1    |                    |      |
|              |      | IIIC          | 2    |                    |      |

CPS-EK был проанализирован для всех пациентов, получивших НГТ (1-й и 2-й группы). Всего в этот анализ было включено 93 пациента (из анализа исключены пациенты, достигшие пПР и которым в послеоперационном периоде не удалось определить уровень РЭ и/или Ki67 в результате недостаточного количества материала в случае RCB I). Сумму в 2 балла по шкале CPS-EK имели 18,3% пациентов, 3 балла – 50,5%, 4-6 баллов 31,2%.

4-летняя БРВ (медиана наблюдения – 50 месяцев) для всех пациентов, получивших НГТ и имеющих оценку по шкале 2-3 балла, составила 97,5%. При оценке по шкале  $\geq$ 4 баллов – 79,1% (ОР 0,093, 95% ДИ 0,025-0,340,  $p=0,0001$ ).

Примечательно, что 41 пациент (из групп с высокой и умеренной гормоночувствительностью) не получал АДХТ с суммой баллов 2-3 по шкале CPS-EK, и при этом у них были достигнуты высокие показатели 4-х летней БРВ (96% по сравнению с 100% у больных, получавших АДХТ ( $n=21$ ),  $p=0,2$ ).

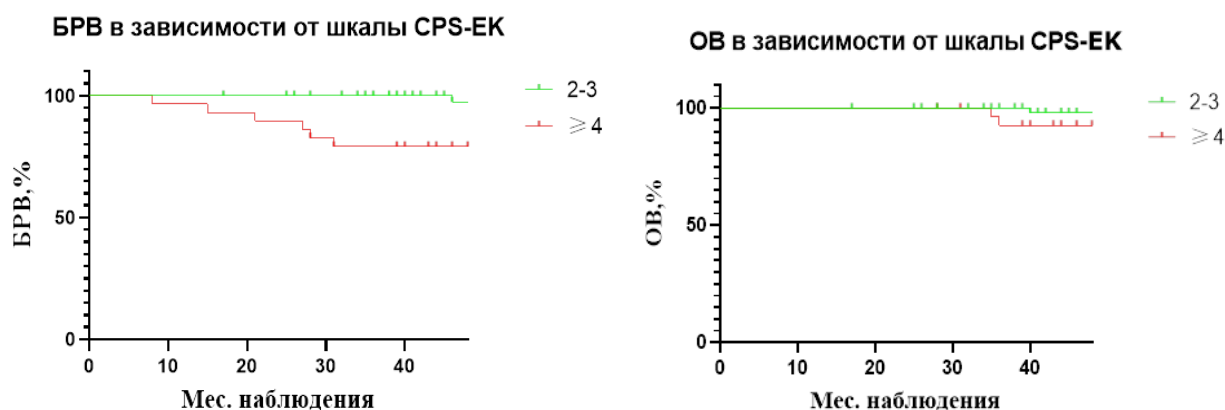
Проведен многофакторный анализ для пациентов, получивших НГТ, включающий CPS-EK, данные отражены в таблице 2. Независимое неблагоприятное прогностическое значение показали такие факторы как: Ki67  $\geq$ 30%, поражение

лимфоузлов (pN2-N3), лимфоваскулярная инвазия и CPS-EK  $\geq 4$ . Шкала CPS-EG теряет значимость в многофакторной модели.

**Таблица 2** - Многофакторный анализ пациентов, получивших НГТ (1-2 группы) при медиане наблюдения 50 месяцев (скорректированные по отношению рисков) совместно с CPS-EK

| Фактор                             | ОР   | 95% ДИ      | P-value  |
|------------------------------------|------|-------------|----------|
| Ki67 $\geq 30\%$ (против $<30\%$ ) | 4,48 | 2,15 – 9,58 | $<0,001$ |
| Лимфоваскулярная инвазия           | 2,75 | 1,30 – 5,98 | 0,008    |
| pN2-N3 (против pN0-N1)             | 2,35 | 1,12 – 4,82 | 0,006    |
| CPS-EK ( $\geq 4$ против 2–3)      | 2,95 | 1,41 – 6,15 | 0,004    |
| CPS-EG (3–4 против 2)              | 0,87 | 0,41 – 1,83 | 0,712    |

Получена тенденция к статистически значимым различиям в 4-х летней ОВ для пациентов данной группы в зависимости от оценки по шкале CPS-EK. 4-летняя ОВ при оценке по шкале 2-3 балла составила 98%, при оценке  $\geq 4$  баллов – 92,5% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,08-1,8,  $p=0,093$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – 4-летняя БРВ и ОВ в зависимости от шкалы CPS-EK для пациентов 1- и 2-й групп, получивших НГТ

Таким образом, модифицированная шкала CPS-EK является ценным инструментом для стратификации риска прогрессирования и индивидуализации лечения у пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ, получающих НГТ. Так, пациентам с

низким риском (2-3 балла по CPS-ЕК) можно думать об отказе от АДХТ без ущерба для выживаемости.

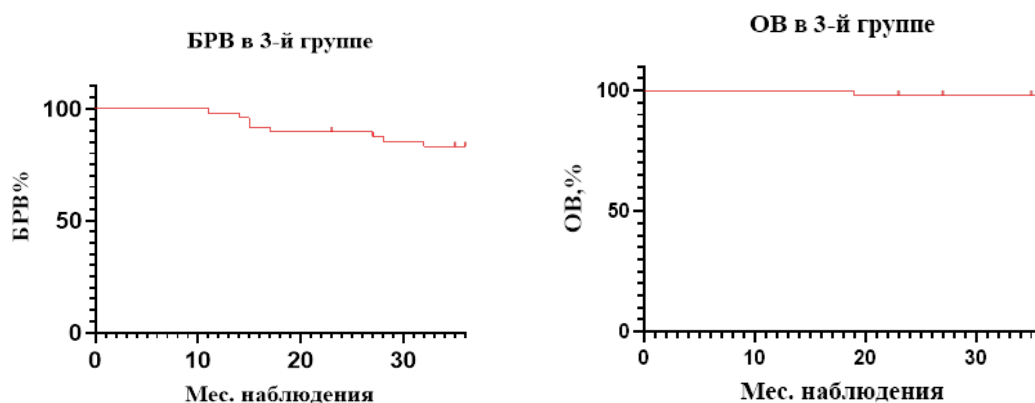
### **Группа 3: характеристика пациентов, результаты, обсуждение**

В 3-ю группу вошли пациенты с низкой экспрессией РЭ и РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов) + Ki67 $\geq 30\%$  или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. Всего было включено 48 человек. Пациентам была проведена дозоинтенсивная НХТ по схеме 4 цикла АС доскорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>/ЕС (эпирубицин 90–100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) в дозоинтенсивном режиме (каждые 14 дней) с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели/4 циклами паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> раз в 2 недели/ 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> (+/-карбоплатин АUC2).

Медиана возраста составила 46,5 лет (31-72). Наибольшую массу составили пациентки в пременопаузе - 64,6% (31/48), в менопаузе – 35,4% (17/48). Большинство пациентов (96,8%) имели III стадию заболевания, причем у половины (50,0%) была диагностирована сT4, а у 91,7% отмечалось клиническое поражение регионарных лимфатических узлов. Медиана исходного уровня Ki67 составила 62,5%.

Все пациенты (100%) были переведены в резектабельное состояние. После завершения лечения пПР был достигнут у 10,4% пациентов. Наблюдалось статистически значимое снижение медианы Ki67 с 62,5% до 14% ( $p < 0,0001$ ), при этом у 54,1% (20/37) пациентов произошло снижение уровня Ki67 до  $< 10\%$ . Также отмечена значимая динамика снижения экспрессии РЭ ( $p < 0,0001$ ) и количества митозов ( $p = 0,0082$ ).

При медиане наблюдения 43 месяца 3-летняя БРВ составила 83%, а ОВ — 97,9%. Всего в данной группе выявлено 9 случаев (18,8%) прогрессирования. Ни у одного пациента с достигнутым пПР (RCB-0) не было зарегистрировано рецидива заболевания. Случаи прогрессирования отмечались только среди пациентов с остаточной опухолью: 6,25% (3/48) при RCB-I и 12,5% (6/48) при RCB-II. При этом в подгруппе с RCB-III также не было зафиксировано ни одного случая прогрессирования. Таким образом, статистически значимых различий в выживаемости в зависимости от класса RCB не получено. Графики выживаемости отражены на рисунке 4.



**Рисунок 4** – 3-летняя БРВ и ОВ в 3-й группе пациентов

Статистический анализ выявил ключевой прогностический фактор — уровень Ki67 в резидуальной опухоли: 3-летняя БРВ составила 87,2% при Ki67 <30% и 65,4% при Ki67 ≥30% (ОР 2,91, 95% ДИ 1,06–8,01, p=0,038 в однофакторном анализе). При многофакторном анализе Ki67 в резидуальной опухоли (≥30% против <30%) остаётся независимым неблагоприятным прогностическим фактором (ОР 2,85, 95% ДИ 1,02–8,21, p=0,042).

Таким образом, применение дозоинтенсивного режима НХТ не привело к значимому увеличению частоты пПР по сравнению с историческим контролем, однако данный режим продемонстрировал высокую непосредственную эффективность и удовлетворительные показатели выживаемости в этой прогностически неблагоприятной группе пациентов. Определение уровня Ki67 в резидуальной опухоли после лечения представляет собой ценный инструмент для стратификации риска и планирования дальнейшей терапии.

Результаты нашего исследования указывают на необходимость индивидуального подхода к выбору лечебных схем, включая НГТ и НХТ, для обеспечения наилучшего результата лечения пациентов с местно-распространённым люминальным HER(-) подтипом РМЖ.

## Выводы

1. НГТ является эффективным методом лечения для пациентов с высокой гормоночувствительностью (РЭ и РП 7–8 баллов, Ki67 <30%), обеспечивая резектабельность в 96,7% случаев. Показатели 4-летней выживаемости (БРВ 92,1 % и

ОВ 97,9%) свидетельствуют о высокой эффективности НГТ, при том, что только 40% больных получили АДХТ. При проведении комплексной оценки клинико-морфологических характеристик исходной и резидуальной опухоли, только cN оказался независимым благоприятным прогностическим фактором в отношении БРВ при многофакторном анализе (cN0–1 против cN2–3): ОР 0,16, 95% ДИ 0,03–0,89,  $p=0,036$ .

2. У пациентов с умеренной гормоночувствительностью (РЭ и РП по 7–8 баллов, Ki67  $\geq 30\%$ ) или (РЭ 5–6 баллов + РП любые или РЭ 7–8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов, Ki67  $< 30\%$ ) НГТ и НХТ показали сопоставимую эффективность после проведения псевдорандомизации: не отмечено значимых различий в частоте достижения резектабельного состояния (87,0% против 91,3%), снижения Ki67 на  $\geq 50\%$  (47,1% против 57,1%), а также в показателях 4-летней БРВ (86,3% против 87,6%) и ОВ (90,4% против 90%). При многофакторном анализе при проведении НГТ не отмечено статистически значимых факторов, ассоциированных с прогнозом. При проведении НХТ неблагоприятными прогностическими факторами стали: cN2–3 против cN0–1 (ОР 2,45, 95% ДИ 1,13–4,55,  $p=0,004$ ); снижение Ki67 на  $< 50\%$  против  $\geq 50\%$  (ОР 3,25, 95% ДИ 1,12–9,42,  $p=0,030$ ); CPS-EG 3–4 против 1–2 (ОР 2,05, 95% ДИ 1,12–3,75,  $p=0,020$ ).

3. При проведении дозоинтенсивной НХТ у пациентов с низкой гормоночувствительностью (РЭ 5–6 баллов + РП любые или РЭ 7–8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов, Ki67  $\geq 30\%$  или G3) у 100% больных удалось достичь резектабельного состояния. Показатели 3-летней БРВ и ОВ в 3-й группе составили 83 % и 97,9 % соответственно, несмотря на отсутствие значимого увеличения частоты пПР (по сравнению с историческим контролем). При многофакторном анализе независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении БРВ оказался только уровень Ki67 в резидуальной опухоли ( $\geq 30\%$  против  $< 30\%$ ): ОР 2,85, 95 % ДИ 1,02–8,21,  $p=0,042$ .

4. Разработанная шкала CPS-ЕК показала высокую эффективность в оценке риска прогрессирования заболевания у пациентов с высокой и умеренной гормоночувствительностью, получавших НГТ. 4-летняя БРВ при оценке по шкале в 2–3 балла составила 97,5%, при  $\geq 4$  баллах – 79,1% (ОР для группы  $\geq 4$  баллов - 10,75, 95% ДИ 2,94–40,00,  $p < 0,001$ ). ОВ при оценке по шкале в 2–3 балла составила 98%, при  $\geq 4$  баллах – 92,5 % (ОР для группы  $\geq 4$  баллов - 2,56, 95% ДИ 0,53–12,37,  $p=0,093$ ). Шкала

CPS-EK является независимым неблагоприятным прогностическим фактором в многофакторном анализе ( $\geq 4$  балла против 2–3 балла): ОР 2,95, 9 % ДИ 1,41–6,15,  $p=0,004$ .

### **Практические рекомендации**

На основании результатов проведенного исследования, включавшего комплексный анализ непосредственной эффективности и отдаленных результатов у 183 пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(–) РМЖ, получавших различные варианты неoadъювантной терапии в зависимости от потенциальной гормоночувствительности, сформированы следующие рекомендации для внедрения в клиническую практику.

Выбор тактики неoadъювантной лекарственной терапии при местно-распространенном люминальном HER2(–) РМЖ должен основываться на биологических характеристиках опухолевого процесса. На основании комбинации таких рутинно определяемых факторов, как уровень экспрессии РЭ и РП, а также Ki67, можно выделить 3 подгруппы с потенциальной гормоночувствительностью: высокой (РЭ и РП 7-8 баллов + Ki67 <30%), умеренной (РЭ и РП 7-8 баллов + Ki67  $\geq 30\%$  или РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов + Ki67 <30%) и низкой (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП  $\leq 6$  баллов + Ki67  $\geq 30\%$  или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67).

Для пациентов с потенциально высокой гормоночувствительностью НГТ должна быть рассмотрена как стандартный и эффективный метод выбора для перевода заболевания в резектабельный процесс, в том числе у пациентов в пременопаузе (в нашем исследовании их доля составила 35%). Это подтверждается высокими показателями БРВ и ОВ. Проведение НГТ позволяет безопасно отказаться от проведения АДХТ более чем у половины больных, а также деэскалировать объем АДХТ при наличии показаний для ее проведения

Для пациентов с потенциально умеренной гормоночувствительностью возможно проведение как НГТ, так и НХТ, так как оба метода демонстрируют схожие результаты. Выбор конкретного варианта должен основываться на индивидуальных особенностях пациента (возраст, сопутствующая патология, предпочтения пациента). Преимуществом проведения НГТ, как и в первой группе, является возможность деэскалации АДХТ.

Для пациентов с потенциально низкой гормоночувствительностью дозоинтенсивная

НХТ является предпочтительным вариантом лечения, так как обеспечивает высокие показатели резектабельности и выживаемости.

У больных с высокой и умеренной гормоночувствительностью, получавших НГТ, такие показатели, как пПР и классы RCB, а также существующие шкалы (PEPI, CPS-EG), не показали своей прогностической значимости.

Модифицированная нами шкала CPS-EK, включающая распространенность опухолевого процесса до и после лечения, а также такие характеристики резидуальной опухоли, такие как степень экспрессии PЭ и Ki67, позволяет разделить больных на прогностические группы (2-3 против 4-6 баллов) и может использоваться как простой и доступный инструмент оценки прогноза и принятия решения о необходимости АДХТ у пациентов, получавших НГТ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

1. Дальнейшее изучение эффективности проведения НГТ у больных с высокой и умеренной гормоночувствительностью в пременопаузе.
2. Валидация шкалы CPS-EK. Необходимо подтвердить эффективность разработанной прогностической шкалы CPS-EK, объединяющей клинко-патологическую стадию и биомаркеры (PЭ  $\leq 6$  баллов и Ki67  $\geq 30\%$ ), в независимых многоцентровых исследованиях. Ее внедрение в практику позволит персонализировать назначение АДХТ, избегая излишнего лечения у пациентов с низким риском (2-3 балла).
3. Разработка алгоритмов выбора лечения. На основе полученных данных о сопоставимой эффективности НГТ и НХТ в группе умеренной гормоночувствительностью необходимы дополнительные инструменты, позволяющие на момент постановки диагноза прогнозировать чувствительность опухоли к тому или иному виду лечения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Кочеткова Я. И.** Применение неоадьювантной гормонотерапии при местно-распространенном люминальном раке молочной железы / Я. И. Кочеткова, М. Б. Стенина, А. В. Петровский, Т. А. Титова, Я. В. Вишневская, М. А. Фролова // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25. – № 2. – С. 136–144.

2. **Кочеткова Я. И.** Неoadьювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно- распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы / Я. И. Кочеткова, М. А. Фролова, М.Б. Стенина, Д. И. Дружинина, Т. А. Титова, Я. А. Жуликов, А. В. Петровский, Я. В. Вишневская, А. А. Румянцев // Медицинский алфавит. – 2024. – № 32. – С. 34–39.