

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Кочеткова Ярослава Игоревна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Фролова Мона Александровна

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Молекулярно-генетические и биологические подтипы РМЖ.....	13
1.2 Характеристика люминального рака молочной железы	15
1.3 Белки и сигнальные пути при люминальном РМЖ.....	17
1.3.1 Рецепторы эстрогенов и прогестерона.....	17
1.3.2 Рецепторы андрогенов	23
1.3.3 Индекс пролиферации Ki67	26
1.4 Инфильтрация опухоли лимфоцитами.....	28
1.5 Прогностические факторы и модели.....	29
1.6 Генетические тесты.....	49
1.7 Предоперационная (неoadьювантная) лекарственная терапия местно- распространенного люминального РМЖ	52
1.7.1 Неoadьювантная химиотерапия.....	54
1.7.2 Неoadьювантная гормональная терапия.....	58
1.7.3 Сравнение НГТ и НХТ.....	66
1.7.4 Современные взгляды на лечение	69
ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
2.1 Процедуры, проводимые в рамках исследования.....	72
2.2 Статистический анализ	80
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	82

3.1	Общая характеристика пациентов	82
3.2	Группа 1: характеристика пациентов, результаты, обсуждение	82
3.2.1	Характеристика пациентов.....	83
3.2.2	Результаты.....	85
3.2.3	Обсуждение.....	96
3.3	Группа 2: характеристика пациентов, результаты, обсуждение	99
3.3.1	Характеристика пациентов.....	100
3.3.2	Общие результаты 2 группы	104
3.3.3	Результаты сбалансированных групп	120
3.3.4	Обсуждение.....	128
3.4	Объединенный анализ пациентов, получавших НГТ и шкала CPS-EK	131
3.5	Группа 3: характеристика пациентов, результаты, обсуждение	139
3.5.1	Характеристика пациентов.....	140
3.5.2	Результаты.....	143
3.5.3	Обсуждение.....	153
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	156
	ВЫВОДЫ	158
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	162
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её 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). 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 г. от РМЖ женщин составило 20 379 [3].

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 индекса пролиферации 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 Ki67, имеют значительно худший прогноз [1,9].

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 и/или 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 предоперационная (неoadъювантная) терапия, включающая такие методы, как ХТ, ГТ и таргетная терапия [12]. Проведение неoadъювантной 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 неoadъювантной терапии может использоваться ХТ (в том числе дозоинтенсивная) или ГТ (у больных в менопаузе) [12,16]. Чаще всего используется именно ХТ, в том числе вследствие отсутствия убедительных исследований по неoadъювантной 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 любым уровнем Ki67).
4. Изучить факторы, влияющие на эффективность различных вариантов неоадьювантной лекарственной терапии, а также прогностические маркеры

эффективности лечения.

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-ЕК, позволяющая четко разделить больных после проведения НГТ на прогностические группы.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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 рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, соотношение РА/РЭ, прогностический индекс РЕР1, шкала CPS-EG. Данные факторы изучены в зависимости от варианта неoadъювантной терапии и группы потенциальной гормоночувствительности.

Разработанная нами прогностическая шкала CPS-ЕК 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 РМЖ.

Методология и методы исследования

Материалом для исследования послужили клинические данные диагностики, лечения и динамического наблюдения 188 пациентов с диагнозом местно-распространенный люминальный HER2(-) РМЖ с 2016 по 2023 гг.

Методологическая часть исследования включала в себя анализ литературных данных по лекарственному лечению РМЖ, изучение прогностических и предиктивных маркеров эффективности НГТ и НХТ у пациентов в зависимости от потенциальной гормоночувствительности опухоли. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы, верифицированы выводы и

практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность НГТ: НГТ является эффективной стратегией лечения у пациентов с местно-распространённым люминальным HER2(-) РМЖ, с высокой экспрессией РЭ и РП, и низким уровнем Ki67 ($< 30\%$). Применение НГТ позволяет достигнуть операбельного 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 ≤ 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 ≤ 6 баллов) + Ki67 $\geq 30\%$ или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. Несмотря на низкую частоту достижения 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-ЕК 2-3 балла.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы Кочетковой Ярославы Игоревны соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия», Области науки: 3. Медицинские науки; Группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; Отрасли науки: Медицинские; Шифру научной специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; Направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным объемом клинического материала – в исследование включено репрезентативное число больных, соответствующее цели и задачам работы, что позволяет считать полученные статистические показатели надежными. Работа выполнена с применением современных

высокоинформативных методов оценки эффективности неoadъювантной терапии, соответствующих действующим клиническим рекомендациям и стандартным протоколам. Проведен подробный анализ результатов лечения, а также изучен широкий спектр факторов, обладающих предикторной значимостью в отношении достижения клинического ответа и патоморфоза, в том числе полного патоморфологического регресса (пПР). Для обработки полученных результатов использован комплекс современных методов параметрической и непараметрической статистики, включая методы многофакторного анализа, реализованные с помощью лицензионных пакетов прикладных программ. Совокупность перечисленных факторов позволяет заключить, что полученные в ходе диссертационного исследования результаты являются достоверными и объективными, а выдвинутые научные положения – аргументированными. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «27» июня 2025 года.

Разработанный алгоритм выбора между неoadъювантной гормональной и химиотерапией, а также модифицированная прогностическая шкала CPS-EK используются в отделение 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 местнораспространенным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, что позволяет оптимизировать терапию и улучшить результаты лечения. Акт внедрения от «27» июня 2025 г.

Апробация диссертации состоялась 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 «01» июля 2025 г.

Публикации по теме диссертации

Соискатель - автор 7 публикаций. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 2 научных статьях в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, для опубликования основных результатов исследований.

Структура и объём диссертации

Стиль диссертации традиционный. Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста, включает в себя 23 таблиц 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Молекулярно-генетические и биологические подтипы РМЖ

Классификация РМЖ была впервые сформулирована в 1982 г. R. Moll и соавт. [117], которые предложили разделить опухоли на «люминальные» и «базальные» в зависимости от вида экспрессирующих в них цитокератинов.

В интактной паренхиме молочной железы протоково-дольковый эпителий представлен двумя клеточными слоями: люминальный слой, обращенный в просвет, образован клетками, экспрессирующими цитокератины СК7, СК8, СК18 и СК19 [135]. Базальный (миоэпителиальный) слой, прилежащий к базальной мембране, представлен клетками, экспрессирующими цитокератины СК5/6, СК14, СК17 и характеризующимися отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона [32].

Американские исследователи на основании ДНК-микрочипового профилирования выделили пять молекулярных подтипов РМЖ, различающихся по клинико-прогностическим характеристикам. Люминальный А подтип характеризуется высокой экспрессией генов рецепторов эстрогена (РЭ) на фоне низкой экспрессии пролиферативных маркеров. Это наиболее распространенный вариант с благоприятным прогнозом. Люминальный В подтип отличается умеренной экспрессией РЭ и повышенной экспрессией пролиферативных генов, может ассоциироваться с HER2-экспрессией и имеет менее благоприятный прогноз. HER2-обогащенный и базальноподобный подтипы связаны с наихудшими клиническими исходами. Normal-like подтип по молекулярному профилю напоминает нормальную ткань молочной железы [127,150-152].

Исследователи Hu Z. и соавт., так же выделили 5 подтипов: люминальный А, люминальный В, Базальный, HER2(+)/РЭ(-) и нормальный подтипы РМЖ. Авторы продемонстрировали значительный выигрыш БРВ для опухолей

экспрессирующих РЭ ($p < 0,000010$) [83].

Sorlie и соавт. [151] показали прогностическую значимость определения подтипа РМЖ на основе молекулярных характеристик опухоли (на основании профиля экспрессии генов), а также связь с общей выживаемостью и временем до прогрессирования. Так БРВ при люминальном А подтипе РМЖ составила 96 месяцев, а ОВ – 168 месяцев, в то время как при базальном и HER2(+) группах наблюдались гораздо более короткий безрецидивный интервал и гораздо меньшие сроки ОВ ($p > 0,01$).

Поскольку технически не всегда возможно получить информацию о генной экспрессии, Cheang M. и соавт. [43] предложили упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации, за основу которой взята экспрессия РЭ, РП, HER2 и Ki67.

В настоящий момент принята классификация, которая была одобрена консенсусом на XIII Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ в Санкт-Галлене, в 2013 г. [70]. На основании полученных данных выделяют 5 подтипов РМЖ (Таблица 1): люминальный А, люминальный В HER2(-), люминальный В HER2(+), HER2(+), тройнойнегативный РМЖ (ТНРМЖ).

Таблица 1 – Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы [16]

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: РЭ положительные HER2 отрицательный Ki67 низкий ¹ (< 20 %) РП высокие ² (> 20 %)

Люминальный В HER2(-)	РЭ положительные HER2 отрицательный и наличие одного из следующих факторов: Ki67 высокий (> 30 %) РП низкие (< 20 %)
Люминальный HER2(+)	РЭ положительные HER2 положительный Ki67 любой РП любые
HER2(+) (не люминальный)	HER2 положительный РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	Отрицательные РЭ, РП, HER2
¹ Значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории: например, если медиана значений Ki67 при гормонозависимом РМЖ составляет 20 %, то значение этого показателя, равное ≤ 10 %, следует расценивать как низкое, а ≥ 30 % – как высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30 % при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клинико-морфологические факторы прогноза. ² Пороговым значением при определении РП считается 20 %.	

Понимание биологического подтипа опухоли (люминальный А и В, HER2(+), ТНPMЖ) является ключевым фактором при выборе метода лечения (ХТ, ГТ или таргетная терапия).

1.2 Характеристика люминального рака молочной железы

Среди всех случаев РМЖ 70–80 % положительны по экспрессии РЭ и РП и относятся по молекулярной классификации к люминальным подтипам.

Люминальный А подтип РМЖ встречается в 45-58,5 % случаев [94] и представляет собой наиболее благоприятный прогностический вариант [37,94].

Для этих опухолей характерны: поздний возраст диагностики, высокая степень дифференцировки, низкий пролиферативный индекс Ki67, меньшие размеры первичного очага и редкое метастазирование в регионарные лимфоузлы. На молекулярном уровне отмечается экспрессия характерного кластера генов, включающего ESR1, XBP1, FOXA1, GATA3, TTF3, LIV3, HER4, PIK3R1 и люминальные цитокератины KRT8/18 [79]. Данный подтип демонстрирует высокую чувствительность к ГТ, степень которой коррелирует с уровнем экспрессии РЭ и РП, однако характеризуется относительно низкой чувствительностью к ХТ [128].

Люминальный В HER2(-) подтип составляет около 20 % случаев и отличается менее благоприятным прогнозом. Эти опухоли ассоциированы с более молодым возрастом пациенток, низкой степенью дифференцировки, большими размерами первичного очага и частым поражением лимфоузлов. Их молекулярные особенности включают сниженную экспрессию РЭ и РП (вплоть до полного отсутствия последнего), а также высокие значения Ki67. В отличие от люминального А подтипа, они проявляют меньшую чувствительность к антиэстрогенам и ингибиторам ароматазы (ИА) [43,128,150]. В данном подтипе опухоли экспрессируются следующие кластеры генов: ESR1, CCNB1, MKI67 (Ki67), MYBL, CCNE1, ERBB2, GRB7, HRAS [43].

При этом из множества морфологических вариантов РМЖ, наиболее часто экспрессирующими гормональные рецепторы являются дольковый и муцинозный варианты. Так при дольковым РМЖ (подтвержденным с использованием антител к Е-кадгерину), который составляет 15 % от всего инвазивного рака, экспрессия РЭ наблюдается в 95 % случаев, а экспрессия РП в 60-70 % [22,133]. При муцинозном РМЖ экспрессия РЭ и РП отмечена в 72,4 % случаев [2].

Также интересен тот факт, что опухоли с мутацией BRCA2, при наличии которой риск развития РМЖ достигает 85 %, обычно экспрессируют РЭ и РП, в отличие от BRCA1-ассоциированных опухолей, которые обычно имеют

отрицательные РЭ и РП [11,55]. Так в исследовании Eerola H. и соавт. было включено 40 женщин с известным мутационным статусом, и при наличии мутации BRCA2 61,5 % опухолей были положительны по экспрессии РЭ и 46,2 % положительны по экспрессии РП, а при наличии мутации BRCA1 экспрессия РЭ и РП составила 25 % и 16,9 % соответственно ($p < 0,0005$) [55].

Исследования демонстрируют существенные различия в выживаемости между люминальными и другими подтипами РМЖ. В исследовании Liedtke C. и соавт. [103], в которое были включены женщины с РМЖ I-III стадиями заболевания, при этом экспрессия РЭ и РП была обнаружена в 645 (58 %) и 524 (47 %) соответственно, 3-летняя выживаемость при ТНРМЖ и при не-ТНРМЖ была 63 % и 76 % соответственно (ОР 1,86, 95 % ДИ 1,39-2,50, $p < 0,0001$).

1.3 Белки и сигнальные пути при люминальном РМЖ

В результате генетических и эпигенетических изменений нарушается функция, взаимодействие белков и путей передачи сигналов. Среди множества подобных изменений, ведущих к развитию опухолевого фенотипа, выделяют несколько ключевых белков и сигнальных путей, связанных с ними, играющих ведущую роль в возникновении РМЖ, а следовательно, служащих потенциальной мишенью противоопухолевой терапии и предикторами эффективности данного лечения.

1.3.1 Рецепторы эстрогенов и прогестерона

История лекарственной ГТ злокачественных опухолей началась в 1940-х гг. с применения природных стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов, прогестеронов) и их синтетических аналогов для лечения рака молочной и предстательной желез [4]. Эстрогены, в частности 17- β -эстрадиол (E2), играют

ключевую роль в функционировании репродуктивной системы и влияют на сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, иммунную и нервную системы, действуя через РЭ [172].

РЭ представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы, впервые идентифицированные Jensen E.V. в 1958 г. [89]. Современная классификация выделяет два основных класса РЭ:

1. Ядерные рецепторы (РЭ α /NR3A1 и РЭ β /NR3A2) - члены семейства ядерных внутриклеточных рецепторов, кодируемые генами в хромосомах 6 (q24-27) и 14 (q21-22) соответственно;

2. Мембранные рецепторы (мРЭ) - G-белок-сопряженные трансмембранные рецепторы, активирующие внутриклеточные сигнальные пути [172].

Стероидные рецепторы, как правило, имеют 6 доменов, обозначаемых буквами английского алфавита от А до F [78].

Это же правило распространяется и на РЭ, который состоит из несколько доменов (Рисунок 1), среди которых наиболее важными являются: А/В-домен — N-концевой домен. Представлен наиболее варибельным участком, ответственным за лиганд-независимую активацию транскрипции (AF-1 — activation function); С-домен — ДНК-связывающий, также называемый DNB (DNA-binding domain); D-домен — своеобразный «шарнир» между С- и Е-участками (hinge); Е-домен или LBD — лиганд-связывающий (ligand-binding domain). Участок играет важную роль в димеризации, а также имеет функциональную область AF-2, отвечающий за лиганд-зависимую активацию транскрипции; F-домен — С-концевой, отвечает за общую модуляцию работы рецептора, участвует в белок-белковых взаимодействиях [119].

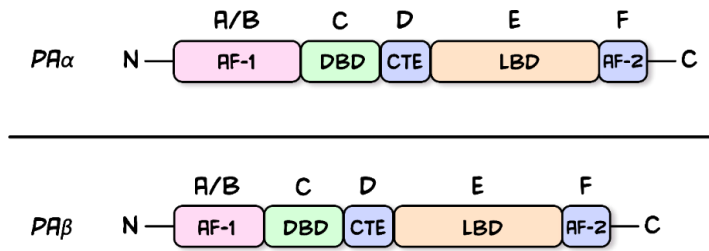
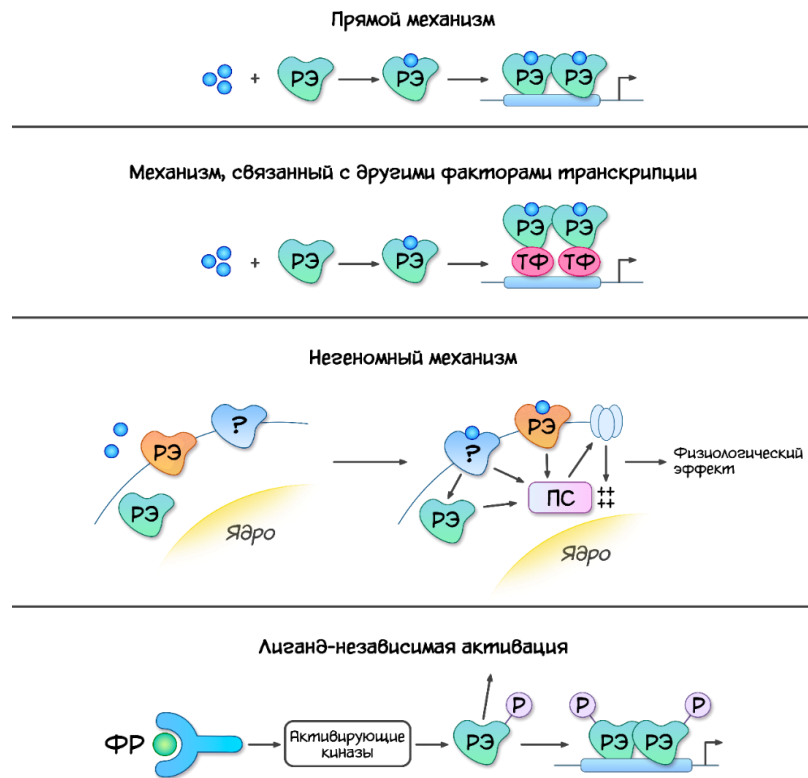


Рисунок 1 - Структура и изоформы рецепторов эстрогенов

В настоящее время выделяют четыре общих механизма реализации рецепторами своей функции (Рисунок 2).



РЭ – рецепторы эстрогенов, ТФ – транскрипторные факторы, ПС – последующий сигнал, ФР – фактор роста, Р – активация фосфорилированием

Рисунок 2 - Виды функционирования РЭ в клетке

Классический механизм активации РЭ предполагает прямое связывание

лиганда, что приводит к фосфорилированию, диссоциации комплекса с белками теплового шока, димеризации и взаимодействию с эстроген-чувствительными последовательностями ДНК [77,172].

Вторая модель предполагает, что гормон-рецепторный комплекс, взаимодействуя с коактивирующими белками и ДНК, изменяет транскрипцию и синтез белка, что влияет на функцию клетки и физиологические реакции [75].

Третья модель — «негеномная» — описывает быстрый эффект эстрогенов, который не связан с активацией синтеза РНК и белка. Эстрогены взаимодействуют с рецепторами, ассоциированными с клеточной мембраной, либо через РЭ, либо через рецептор, связанный с G-белком (мРЭ). Эти взаимодействия запускают быстрые сигнальные ответы, активируя пути АКТ (Протеинкиназа В) и МАРК (митоген-активируемая протеинкиназа), и часто связаны с активацией различных протеинкиназных каскадов [77,172].

Четвёртая модель — лиганд-независимая активация, которая не требует присутствия специфического гормона. Факторы роста (например, эпидермальный фактор роста, инсулин) и другие активные вещества могут активировать РЭ через фосфорилирование его остатков серина или тирозина, стимулируя транскрипцию даже в отсутствие эстрогенов [40, 42,126].

РП представлены двумя изоформами (РП-А и РП-В), кодируемыми геном в хромосоме 11q22. Они различаются молекулярной массой (94 кДа и 114 кДа соответственно) и длиной N-концевой последовательности [15]. Процесс активации РП аналогичен таковому для РЭ. Связывание лиганда (прогестерона) с рецептором инициирует каскад сигнальных событий, приводящих к ремоделированию хроматина и активации транскрипционных факторов, что способствует синтезу специфических белков, опосредующих пролиферативные и дифференцировочные эффекты прогестерона в опухолевой ткани [15,75,85,172].

Различна частота обнаружения РЭ и РП в разных возрастных группах (пременопаузальная и постменопаузальная): у 45 % больных в пременопаузе и у

63 % больных в постменопаузе опухолевые клетки содержат РЭ и РП [33].

В Иорданском исследовании Almasri N.M. было показано, что случаи РМЖ с РЭ/РП(+) чаще встречаются у пожилых женщин, а также имеют меньший размер опухоли. Средний возраст пациентов с РЭ(+) составил 52,4 года, в то время как среди пациентов РЭ(-) составил 43,7 года ($p = 0,001$). Для пациентов моложе 50 лет 42 % опухолей были РЭ(-), тогда как для 68 % пациентов возрастом старше 50 лет – РЭ(+) ($p = 0,009$). Средний возраст для РП(-) случаев составил 45,7 года, а средний возраст для РП(+) случаев – 50,7 года ($p = 0,06$). РП(+) опухоли наблюдались у 48 % пациентов в возрасте до 50 лет по сравнению с 58 % пациентов в возрасте 50 лет и старше ($p = 0,36$) [20].

В исследовании Vardou и соавт. [26], проанализированы данные 1494 пациенток с РЭ(+) РМЖ. Отмечено, что среди РЭ(+) опухолей экспрессия РП наблюдалась в 78,5 % случаев, тогда как в группе РЭ(-) опухолей отмечена только у 12,3 % ($p < 0,001$). Опухоли с РП(+) чаще имели более низкую степень злокачественности (Grade 1–2 — 72 % против 48 % для РП(-), $p < 0,001$). Меньший средний размер опухоли (2,4 см для РП(+) против 3,1 см для РП(-), $p = 0,003$). Реже встречалось поражение лимфоузлов (38 % против 52 %, $p = 0,01$). РП(+) статус ассоциировался с более длительной БРВ (ОР 0,62, 95 % ДИ 0,45–0,85, $p = 0,003$). В многофакторном анализе РП оставался независимым благоприятным прогностическим фактором (ОР 0,58, 95 % ДИ 0,39–0,87, $p = 0,008$).

В другом исследовании отмечено, что у женщин старше 50 лет РЭ(+)/РП(+) опухоли встречались в 62 % случаев, тогда как у пациенток моложе 50 лет – лишь в 48 % ($p = 0,02$). Средний возраст в группе РП(+) составил 54,1 года, в группе РП(-) – 49,3 года ($p = 0,004$). Размер опухоли в группе РП(+) был достоверно меньше и составил 2,8 см против 3,5 см для РП(-) ($p = 0,03$). При низкой экспрессии РП (< 20 %) 5-летняя БРВ была значимо хуже и составила 75 % против 88 % для РП(+) ($p = 0,001$). Кроме этого отмечено, что у пациенток с

РП(+)) опухолями риск рецидива на фоне тамоксифена был на 32 % ниже (ОР 0,68, 95 % ДИ 0,51–0,89) [31].

В исследование Ellis и соавт. [58] вошли 250 пациенток (71 %) с РЭ(+)/РП(+)) опухолями и 102 пациентки (29 %) РЭ(+)/РП(-)) опухолями со стадиями процесса ПА–ПИС (преимущественно ПВ–ПША). Выявлено, что полный или частичный ответ на НГТ (летрозол) наблюдался у 68 % пациенток с РЭ(+)/РП(+)) опухолями и лишь у 41 % с РЭ(+)/РП(-)) (p = 0,003). В группе РП(+)) средний размер опухоли уменьшился с 3,1 см до 1,4 см, тогда как в группе РП(-)) – лишь с 3,3 см до 2,5 см (p = 0,02).

В исследовании Raghav и соавт. [133] проведен ретроспективный когортный анализ пациентов после адьювантного лечения. В него вошли пациентки с первичным инвазивным РЭ(+)) HER2(-)) РМЖ (n = 2,156). РП(-)) опухоли чаще имели более распространенные стадии Т3-4 (38 % против 22 %, p = 0,003) и N2-3 (27 % против 15 %, p = 0,01), ассоциировались с Grade 3 (52 % против 24 %, p < 0,001), высоким Ki-67 (> 30 % в 54 % против 28 %, p = 0,001) и чаще встречались у женщин < 40 лет (34 % против 18 %, p = 0,01), демонстрируя худшие показатели 5-летней БРВ (76 % против 88 %, p = 0,005) и ОВ (84 % против 92 %, p = 0,003), при этом потеря экспрессии РП являлась независимым предиктором рецидива и прогрессирования (ОР 1,72, 95 % ДИ 1,15–2,58, p = 0,008), а РП(+)) опухоли лучше отвечали на адьювантную ГТ (снижение риска рецидива на 40 %, p = 0,01), тогда как в группе РП(-)) группа чаще требовалось назначение АДХТ (62 % против 38 %, p = 0,002), но с меньшим эффектом (p = 0,03).

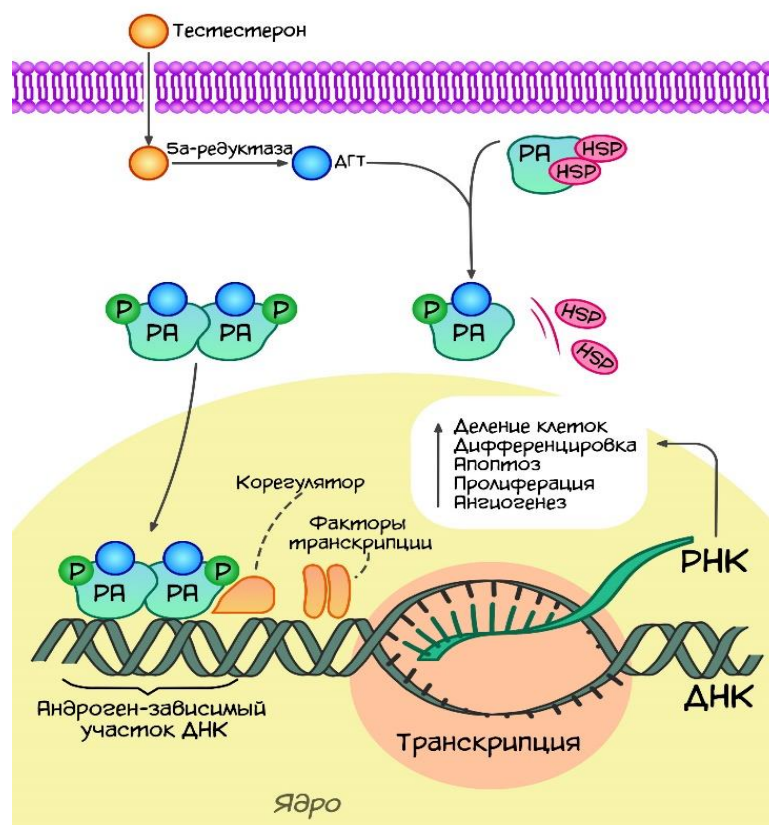
Иммуногистохимическое (ИГХ) определение экспрессии РЭ и РП в опухолевой ткани представляет собой современный стандарт диагностики, имеющий ключевое значение для: планирования объема лечения; определения показаний к ГТ, оценки риска рецидивирования [70,72,134]. Принципиальным преимуществом ИГХ-метода является: возможность точной верификации опухолевой природы клеток, экспрессирующих рецепторы, а также применимость

как для свежего, так и для архивного парафинового материала [129].

1.3.2 Рецепторы андрогенов

Рецепторы андрогенов (РА) выявляются в 10-90 % случаев РМЖ, являясь одними из наиболее распространенных ядерных рецепторов [34,64,84,102]. В РЭ(+) и РП(+) опухолях их экспрессия варьирует от 9 % до 50 % [82,116].

Структурно РА относится к стероидным рецепторам, гомологичным РЭ (Рисунок 3).



ДГТ – дигидротестостерон, РА – рецепторы андрогенов, HSP – комплексы шаперонов, P – активация фосфорилированием, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК – рибонуклеиновая кислота

Рисунок 3 - Механизм активации андрогеновых рецепторов

Его ген локализован в Xq11-12 хромосоме и кодирует белок с тремя функциональными доменами: N-концевой - обеспечивает димеризацию и взаимодействие с корегуляторами; ДНК-связывающий - отвечает за связь с регуляторными участками генов; С-концевой - содержит лиганд-связывающий участок и область взаимодействия с HSP-90, стабилизирующим рецептор [99].

Андрогены связываются с РА, регулируя транскрипцию генов и влияя на рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток-мишеней. Тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) обладают наибольшей аффинностью к РА. В большинстве тканей тестостерон превращается в ДГТ под действием 5- α -редуктазы, усиливая андрогенный ответ. Интенсивность этого превращения определяет силу андрогенного эффекта. Тестостерон также может превратиться в эстрадиол через фермент ароматазу [64,102,122].

В отсутствие лиганда РА находится в цитоплазме в комплексе с белками теплового шока. При взаимодействии с лигандом происходит диссоциация комплекса, димеризация РА, его перемещение в ядро и связывание с ДНК, что запускает экспрессию андроген-зависимых генов. Кроме того, РА может активироваться без участия лиганда, воздействуя на другие сигнальные пути, такие как ERK-зависимый и ERK-независимый механизмы, стимулирующие клеточную пролиферацию [126].

Помимо этого, РА взаимодействует с другими рецепторами, включая РЭ, РП и HER2 [71].

Между РА и РЭ существует перекрестное взаимодействие. Активность РА влияет на РЭ после связывания с ДНК. Без лиганда РА и РЭ находятся в неактивном состоянии вместе с белками теплового шока. После связывания с лигандом рецепторы изменяют свою структуру и перемещаются в ядро для взаимодействия с ДНК. Это взаимодействие происходит через гормон-чувствительные участки ДНК, что вызывает конкуренцию с РЭ за связывание с регуляторными областями целевых генов. Помимо этого, РА и РЭ могут

формировать комплексы с тирозин-протеинкиназой и c-Src, активируя нижележащие сигнальные пути, такие как MAPK [40,77,126].

РА присутствуют в двух типах эпителиальных клеток молочной железы: в метапластических апокринных клетках, часто встречающихся при фиброзно-кистозных изменениях, и в люминальных эпителиальных клетках, где они обычно сосуществуют с РЭ/РП [117].

Экспрессия РА играет важную роль в прогнозе РМЖ, особенно различаясь между РЭ(-) и РЭ(+) опухолями. Есть данные, что в РЭ(-) РМЖ РА стимулирует клеточную пролиферацию, тогда как в РЭ(+) вариантах высокая экспрессия РА ассоциируется с антипролиферативной активностью и лучшими клиническими исходами [64].

Исследование Tsang J.Y. и соавт. (n = 1144) показало, что экспрессия РА чаще встречается при РЭ(+) опухолях (57,8 %) по сравнению с РЭ(-) (24,7 %). У пациенток с РЭ(+) РМЖ экспрессия РА ассоциировалась с благоприятными характеристиками: низкой степенью злокачественности, ранней стадией и положительным статусом РП ($p < 0,001$), являясь независимым прогностическим фактором для БРВ (ОР 0,251, 95 % ДИ 0,065-0,972, $p = 0,045$) [159].

Castellano I. и соавт. [39] выявили, что коэкспрессия РА и РЭ связана с лучшими исходами, медиана времени до рецидива составила при коэкспрессии 13,22 лет против 11,72 лет (ОР 0,444, $p = 0,003$), специфическая выживаемость 13,91 лет против 12,33 лет, соответственно (ОР 0,135, $p < 0,001$).

Проспективные исследования демонстрируют, что дискордантная экспрессия РА и РЭ (т.е. РЭ(+)/РА(-) или РЭ(-)/РА(+)) ухудшает прогноз (ОР 1,99, $p = 0,002$) [57]. Среди 1467 пациенток в постменопаузе РА(+) статус ассоциировался с лучшей 5-летней (95 % против 88 %) и 10-летней (88 % против 82 %) специфической выживаемостью при РЭ(+) опухолях ($p = 0,003$), но не показал значимости при РЭ(-) ($p = 0,14$) [82].

При проведении НХТ по схеме ТАС (n = 673) РА(+) опухоли реже

достигали пПР (12,8 % против 25,4 %), но при этом имели лучшую 3-летнюю БРВ (78,9 % против 72,5 %, $p = 0,0329$) и 3-летнюю ОВ (88,8 % против 82,7 %, $p = 0,0234$) [108].

Парадоксально, но высокое соотношение РА/РЭ (≥ 2) может быть негативным прогностическим фактором, ассоциируясь с агрессивным фенотипом (размер опухоли, степень злокачественности, поражение лимфоузлов) и резистентностью к ГТ (ОР 4,96 для прогрессирования, ОР 8,69 для специфической выживаемости, $p \leq 0,004$) [130,136].

Таким образом, РА представляют перспективную терапевтическую мишень, хотя их двойственная роль при разных подтипах РМЖ требует дальнейшего изучения [9].

1.3.3 Индекс пролиферации Ki67

Ядерный антиген Ki67, представляет собой ключевой маркер клеточной пролиферации, кодируемый геном MKI67. Этот белок с молекулярной массой 345 и 395 кДа локализован на 10-й хромосоме (10q26.2) и играет важную роль в регуляции клеточного цикла, участвуя в организации хроматина во время митоза и рибосомном биогенезе [35,145].

Ki67 экспрессируется во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M), но отсутствует в фазе покоя (G0). На молекулярном уровне Ki67 взаимодействует с нуклеофозмином в процессе сборки нуклеосом, топоизомеразой Pa при сегрегации хромосом, циклинами D/E через опосредованную регуляцию. Белок содержит уникальные фосфорилируемые домены и кислотные кластеры, которые обеспечивают его участие в конденсации хромосом и поддержании ядерного матрикса во время клеточного деления. Интересно, что Ki67 также связан с синтезом рибосомальной РНК, и его инактивация приводит к подавлению этого процесса [35].

Необходимо отметить, что важнейшая роль отводится индексу клеточной пролиферации Ki67 для определения люминального А и люминального В подтипов РМЖ. По мнению экспертов Консенсуса Сан-Галлена 2015 г. оценка Ki67 должна быть интерпретирована с учётом местных лабораторных показателей: например, если в лаборатории среднее значение Ki67 при эстроген-позитивном РМЖ равняется 20 %, значение в 30 % или выше может считаться высоким, а 10 % или менее – низким. Согласно рекомендациям данного консенсуса, оценка Ki67 требует строгой стандартизации. Первый этап – это преаналитический, который включает фиксацию в 10 % нейтральном формалине (6-72 часа) и оптимальную толщину срезов 4 мкм. Последующее это – ИГХ с использованием моноклональных антител М1В-1. Интерпретация результатов идет с учетом лабораторных референсных значений при подсчете ≥ 500 клеток в 3 полях зрения. Важно отметить, что пороговые значения Ki67 различаются между лабораториями. В большинстве случаев: $< 10-20$ % считается низким уровнем, ≥ 20 % рассматривается как высокий [70,87].

В рекомендациях международной рабочей группы по исследованию Ki67 при РМЖ (2021) указано, что опухоли с $Ki67 \leq 5$ % могут избежать назначения ХТ, а опухоли с $Ki67 \geq 30$ % скорее всего нуждаются в ее проведении. При этом опухоли с $Ki67 > 5$ % и < 30 % попадают в серую зону. В целом отмечено, что уровень Ki67 не должен быть единственным фактором, определяющим необходимость той или иной терапии [121].

В систематическом обзоре Yerushalmi R. и соавт. был проведен всесторонний анализ роли маркера пролиферации Ki-67 как прогностического и предиктивного фактора при РМЖ. Отмечено, что высокий Ki-67 (> 20 %) ассоциирован с худшей БРВ (ОР 1,8, 95 % ДИ 1,5-2,2) и сниженной ОВ (ОР 1,7, 95 % ДИ 1,3-2,1). Опухоли с низким Ki-67 лучше отвечают на НГТ, так, частота ответа на тамоксифен составила 68 % при $Ki-67 < 10$ % против 42 % при $Ki-67 > 30$ %. Для ИА: 72 % против 51 % соответственно [174].

1.4 Инфильтрация опухоли лимфоцитами

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ИОЛ) представляют перспективный биомаркер для прогнозирования ответа на терапию. Лимфоидный инфильтрат включает разнообразные иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки, дендритные клетки), оказывающие сложное влияние на опухолевый рост [61,105,106,169]. Состав ИОЛ варьирует в зависимости от морфологического подтипа и степени дифференцировки, что может иметь значение для выбора терапии.

Иммунные реакции играют ключевую роль в противоопухолевом ответе. Исследования показывают, что высокая лимфоцитарная инфильтрация ассоциируется с лучшим прогнозом [105] и повышенной чувствительностью к НХТ [107, 110], хотя эти эффекты зависят от молекулярного подтипа опухоли.

Противоопухолевую активность демонстрируют CD8⁺ Т-клетки, Th1, NK-клетки и M1 макрофаги, тогда как Th2, Th17, Treg (FOXP3⁺) и M2 макрофаги могут способствовать прогрессированию. Интересно, что агрессивные опухоли (РЭ(-) высокая степень злокачественности, поражение лимфоузлов) характеризуются повышенным содержанием CD3⁺, CD8⁺ и FOXP3⁺ клеток до лечения, при этом ХТ приводит к снижению Treg и увеличению цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с полным патоморфологическим ответом [61].

Исследование Loi S. и соавт. (n = 2009) выявило связь выраженной лимфоидной инфильтрации с агрессивными характеристиками: высокой степенью злокачественности (p < 0,001), отрицательным статусом РЭ/РП (p < 0,001) и высоким Ki67 (p < 0,001). Максимальная частота ИОЛ(+) фенотипа отмечалась при ТНРМЖ (10,6 %) и HER2(+) (11,1 %) подтипах [105].

В исследовании Бутова Д.А. и соавт. обнаружены значимые различия между люминальными подтипами: люминальный А демонстрировал более высокий уровень общей лимфоидной инфильтрации (10,5 % против 2,2 %, p =

0,026), тогда как для люминального В была характерна повышенная инфильтрация Т-лимфоцитами (81 % против 70 %, $p = 0,016$) и сниженная экспрессия HLA-I [1]. Эти данные подчеркивают сложную взаимосвязь между иммунным микроокружением и молекулярными подтипами РМЖ.

1.5 Прогностические факторы и модели

Прогностические модели в лечении рака используются для оценки вероятности развития болезни, ее распространения и эффективности лечения. Кроме этого, прогностические модели также учитывают дополнительные факторы, позволяющие определять прогноз заболевания и эффективность того или иного метода лечения.

Индекс пролиферации Ki67

Так, изменение динамики индекса пролиферации Ki67, может быть, одним из важных предиктивных маркеров оценки эффективности лечения при люминальных подтипах РМЖ.

В 1998 г. впервые оценили прогностическую значимость Ki67 при НГТ, исследовав 21 пациентку с первично-резектабельным РМЖ [109]. На фоне приема тамоксифена (20 мг/сут) клинический ответ (12 случаев) ассоциировался с положительным статусом РЭ ($p = 0,002$) и РП ($p = 0,006$). Через 14 дней терапии у ответивших пациенток отмечалось 4,8-кратное снижение Ki67 ($p = 0,005$), уменьшение экспрессии РЭ и повышение РП, что позволило авторам предложить эти параметры в качестве ранних предикторов эффективности ГТ [109].

Попытка оценить информативность динамики изменения Ki67 относительно исходного уровня в прогнозировании клинического ответа и в оценке эффективности ГТ была предпринята в крупном мультицентровом двойном

слепом рандомизированном исследовании IMPACT [149]. В исследование вошло 330 пациенток в постменопаузе с диагнозом первично-резектабельный или местно-распространенный условно-резектабельный гормонозависимый РМЖ. Пациентки были рандомизированы в группы терапии тамоксифеном, анастрозолом или комбинацией этих препаратов в течение 12 недель. Было отмечено значимое снижение уровня Ki67 после 2 недель лечения во всех трех группах. Причем снижение было достоверно выше в группе анастрозола в сравнении с группой тамоксифена (75 % против 61 %). Группа комбинированной терапии не показала преимущество по сравнению с монотерапией. Была выявлена корреляция между БРВ и уровнем Ki67 после двух недель лечения. Так, 5-летняя БРВ составила 85 %, 75 %, 60 % для низкого, среднего и высокого значения Ki67 соответственно (тертили уровня экспрессии Ki67). Тогда как для исходного уровня Ki67 данной тенденции не отмечено. Авторы делают вывод, что уровень Ki67 в процессе ГТ может быть более точным прогностическим маркером в отношении выживаемости, чем до лечения.

Еще одно исследование, ROETIC [141], в которое вошло 4480 женщины в постменопаузе с ранним гормонозависимым РМЖ получали НГТ (ИА) в течение 2 недель. Оценивая величину Ki67 в биопсийном материале, авторы исследования разделили всех больных на три группы: на группу низкий-низкий (когда величина Ki67 в биопсийном и послеоперационном материале была < 10 %), высокий-низкий (когда Ki67 был более 10 % в биопсийном и стал < 10 % в послеоперационном материале), высокий-высокий (значение Ki67 не опускалось ниже 10 %). Сценарий низкий-высокий был отмечен лишь у единичных больных, и эти пациенты были исключены из анализа. При сроке наблюдения более 5 лет риск развития рецидива составил 4,3 %, 8,4 % и 21,5 % соответственно. Авторы делают вывод, что, если уровень Ki67 изначально низкий, менее 10 %, то это говорит о хорошем прогнозе, и такие пациенты не требуют назначения 2-х недельной НГТ. При показателе выше 10 % для выделения группы высокого

риска оправдано назначение ИА на предоперационном этапе на 2 недели. При снижении уровня Ki67 с высокого до низкого, риск прогрессирования составляет 8,4 % в течение 5 лет, и таким больным можно думать об отказе от проведения АДХТ. При сохранении показателя высоким после 2 недель ГТ, риск прогрессирования составляет 19,6 %. И такая группа может требовать назначения дополнительной ХТ. Таким образом, динамика Ki67 в процессе неoadьювантной лекарственной терапии может быть подходящим суррогатным маркером эффективности и определения дальнейшей тактики лечения.

Horimoto Y. и соавт. [80] оценивали экспрессию Ki67 и эффективность НХТ при люминальном HER2(-) РМЖ (РЭ и РП положительный статус считался при окрашивании > 10 % ядер опухолевых клеток). В исследование было включено 114 женщин, которые получили хирургическое лечение после системной НХТ: 4 курса по схеме CEF (циклофосфамид 500 мг/м², эпирубицин 75 или 100 мг/м², 5-фторцицидин 500 мг/м²), далее 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² или 4 курса доцетаксела 75 мг/м². Распределение пациентов по стадиям составило: ПА: 42 % (48 случаев), ПВ: 45 % (51 случай), ША: 11 % (12 случаев) и ШВ: 3 % (3 случая). Дольковый рак отмечен в 5 случаях, протоковый – 109 случаях. Частота пПР (исчезновение инвазивного рака только в первичной опухоли) составила 10 % (11 случаев). Было показано, что достижение пПР было достоверно выше для опухолей с высокой экспрессией Ki67 (> 35 %) и составило 27 %, по сравнению с низкой (Ki67 ≤ 35 %) – 4 % (p < 0,01). Уровень Ki67 > 35 % был признан пороговым (согласно анализу ROC-кривой) для прогнозирования достижения пПР. Авторами было показано, что при РП(-) достижение пПР было выше, нежели при РП(+) опухолях (p < 0,05). При дольковом подтипе РМЖ не было отмечено случаев пПР. Не было показано корреляции между уровнем Ki67 > 35 % и другими пороговыми значениями (10-50 %) и показателями выживаемости. Далее был инициирован дополнительный набор для проверки данных, состоящий из 196 пациентов. У 45 % из этих 196 пациентов была I

стадия, в то время как у всех 114 была болезнь II или III стадии. Только 31 % этой популяции (61 из 196) получали нео- или адъювантную ХТ в сочетании с ГТ, в то время как 65 % получали только ГТ. Было обнаружено, что БРВ была значительно ($p < 0,01$) ниже у пациентов с опухолями, в которых экспрессия Ki67 в первичной опухоли превышала 35 %. Был сделан вывод, что опухоли с люминальным HER2(-) фенотипом при экспрессии Ki67 более 35 % имеют большую пользу от ХТ ($p < 0,01$).

В исследовании Nishimura и соавт. ($n = 3652$, 1987-2009 гг.) индекс Ki-67 (медиана 20 %) варьировал от 1 % до 99 % и коррелировал с молекулярными подтипами: люминальный А (медиана 17 %), люминальный В (медиана 29 %), HER2(+) (медиана 40 %), ТНРМЖ (медиана 50 %). Более высокий Ki67 ассоциировался с худшей БРВ и ОВ, крупными опухолями, молодым возрастом, поражением лимфоузлов, отсутствием РЭ/РП, HER2(+) и гиперэкспрессией p53. Люминальный А подтип показал лучшую БРВ ($p < 0,0001$), тогда как при Ki-67 > 20 % различий в БРВ не выявлено. У пациентов ≥ 65 лет пролиферативная активность была ниже [123].

В другое исследование были включены пациенты с первичным РМЖ всех подтипов ($n = 102$), получавшие НХТ (паклитаксел 12 циклов с последующими 4 циклами – 5-фу/эпирубицин/циклофосфамид). Из 102 пациентов пПР была достигнута у 30 (29,4 %). У 72 пациентов, не достигших пПР, индекс Ki67 достоверно ($p < 0,001$) снизился после НХТ. Только уровень РЭ и уровень Ki67 в резидуальной опухоли ассоциировались с прогнозом. Так, высокий уровень РЭ ассоциировался с благоприятным прогнозом ($p = 0,046$), а высокий уровень Ki67 – с неблагоприятным ($p = 0,022$) [156].

В исследовании Jones R.L. и соавт. в когорте из 103 пациентов всех подтипов (доля РЭ(+) РМЖ составила 55,4 %) получили НХТ (схемы на основе антрациклинов: доксорубин 60 мг/м² или эпирубицин 60 мг/м² раз в 3 недели; CMF (Циклофосфан 100 мг перорально 1-14 дни, метотрексат 30 мг/м² дни 1 и 8,

и 5-фторурацил 1 г/м² 2 дни 1 и 8 дни); митоксантрон содержащие схемы лечения до 11 мг/м²), суммарно 6-8 курсов. ППР был достигнут у 30 (29,4 %) пациентов. У 72 пациентов, не достигших пПР, индекс Ki67 значительно ($p < 0,001$) снизился после НХТ. При многофакторном анализе БРВ, единственным независимым прогностическим фактором был индекс Ki67 после НХТ ($p = 0,022$). Самые высокие и самые низкие тертили значения Ki67 имели различный прогноз как для 5-летней БРВ (27 % против 77 %), так и для ОВ (39 % и 93 %) [92].

В японском исследовании 296 пациентов разных биологических подтипов получали НХТ (на основе антрациклинов и/или таксанов) в период с 2001 по 2009 гг. В 51 случае (17 %) из всех была достигнута пПР. Частота пПР при высоком Ki67 (> 10 %) составила 23 % и значительно отличалась от таковой при низком значении Ki67 (< 10 %) - всего 9 %. 5-летняя ОВ составила 69 % и 75 % соответственно. Из 245 случаев с остаточной опухолью, высокий уровень Ki67 был у 80 пациентов, а низкий был отмечен у 165. У 62 пациентов сохранялся высокий индекс Ki67 до и после проведенного лечения, у 94 пациентов сохранился низкий уровень Ki67. При этом 5-летняя ОВ составила 51 % и 81 % соответственно для высокого и низкого значения Ki67 в резидуальной опухоли. Кроме того, между пациентами с пПР и пациентами с низким индексом Ki67 до и после лечения не было существенных различий в ОВ при медиане времени наблюдения 31 месяц [167].

В другое исследование были включены пациенты с ранним или местно-распространенным РМЖ, подвергшихся НХТ в период с 2013 по 2014 гг. В анализ было включено 115 пациентов люминальным РМЖ. 108 пациентов получали антрациклин содержащие схемы (АС) плюс таксаны, 4 пациента получали только АС (6 циклов), а 2 пациента - только таксаны (4 цикла). Один пациент получил 5 циклов CMF (С: циклофосфамид 600 мг / м²; М: метотрексат 40 мг / м²; F: 5-фторурацил 600 мг / м²), а затем 4 цикла АС и 4 цикла таксанов. Клинический полный ответ наблюдался у 43,4 % пациентов (49/113), а пПР наблюдался у 7,1 %

(8/115) пациентов. Независимыми предикторами клинического ответа были пременопаузальный статус ($p < 0,001$), низкий уровень РП ($\leq 50\%$ против $> 50\%$; $p = 0,048$) и Ki67 $\geq 14\%$ (против $< 14\%$; $p = 0,01$) [148].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о возможной предективной роли уровня Ki67 в отношении достижения пПР при люминальном РМЖ при проведении НХТ. Кроме того, отмечается снижение Ki67 в процессе проведения предоперационной терапии (как ГТ, так и ХТ) и именно уровень Ki67 после терапии может иметь большее прогностическое значение в отношении выживаемости.

Количество митозов

Еще одним фактором прогноза ответа на терапию может быть количество митозов на мм^2 - частота, определенная как количество митозов на квадратный миллиметр в инвазивной части опухоли. Известно, что, например, при меланоме уровень митозов является независимым прогностическим фактором. Так, повышение уровня митозов указывает на быстрый рост опухоли с более высоким риском развития отдаленного метастазирования и худшими показателями БРВ и ОВ. Прогноз для пациентов хуже при наличии высокого уровня митотической активности (1 мм^2 и более) по сравнению с теми случаями, где это не определялось. Показатель уровня митозов 1 мм^2 и более выбран как критический для идентификации опухолей с повышенным риском развития метастазирования [65].

Количество митозов на гистопатологических срезах играет решающую роль для градации степени злокачественности опухолевого процесса инвазивного рака молочной железы с использованием Ноттингемской [65].

В исследование Kuroda и соавт. [95], оценивающее Ki67 и митотического индекса до и после НХТ, были включены пациенты (120 женщин) с HER2(-)

РМЖ (включая люминальный А РЭ(+)/РП(+), Ki-67 < 14 %) и В (РЭ(+)/РП(±), Ki67 ≥ 14 %) подтипы). Пациенты на неоадьювантном этапе получили ХТ (антрациклины + таксаны). Высокий Ki67 (> 30 %) до лечения предсказывал лучший ответ на НХТ (пПР в 18 % случаев против 5 % при Ki-67 < 30 %), как и высокий митотический индекс (> 10 митозов/10 НРФ), который ассоциировался с более высокой вероятностью пПР (p = 0,03).

В исследовании Yamaguchi и соавт. [171], было включено 85 женщин с РЭ(+) РМЖ (люминальные подтипы А и В (Ki67 ≥ 14 %)), которые получили НГТ: летрозол (2,5 мг/день) или тамоксифен (20 мг/день) в течение 4–6 месяцев. Снижение митотического индекса после НГТ наблюдалось у 72 % пациенток. При люминальном В подтипе снижение было более статистически значимым (p = 0,01). Пациентки со снижением митозов ≥ 50 % имели лучшую 5-ти летнюю БРВ (85 % против 62 %, p = 0,004). При люминальном А подтипе динамика митозов не была столь значимой (вероятно, из-за изначально низкой пролиферации).

В другое исследование по оценке митозов при НГТ вошли 64 постменопаузальные женщины с РЭ(+) и РП(+) РМЖ, получавшие НГТ летрозолом (2,5 мг/день) в течение 12 месяцев. После 12 месяцев пПР смогли достичь 12 % пациенток (против 2–5 % при 4–6 месяцах). Ki67 снизился с медианы 25 % до 5 % (p < 0,001). У 90 % пациенток митотический индекс упал до 0–1/10 НРФ. Пациентки с Ki67 < 5 % после 3 месяцев имели лучшую 5-ти летнюю БРВ (92 % против 65 %, p = 0,01) [19].

В исследовании Vincent-Salomon A. и соавт. [163] при проведении НХТ с местно-распространенным РМЖ (T2-T4N0N1M0) показано, что фракция клеток в S-фазе, митотический индекс и уровень Ki67 имели достоверное предсказывающее значение. В исследование было включено 55 пациентов, получавших лечение с 1995 по 1998 год. Из них у 45 % были положительные уровни экспрессии рецепторов гормонов: у 41 % - положительная экспрессия как РЭ, так и РП, и у 4 % - только экспрессия РЭ. Пациенты получили 4 курса по

схеме доксорубицин 70 мг/м² 1 день, циклофосфамид 700 мг/м² 1, 8 дни, фторурацил 700 мг/м² 1,8 дни. После этого все пациенты были подвергнуты хирургическому лечению. Пятнадцать пациентов (27 %) имели пПР, в то время как 40 (73 %) имели резидуальную опухоль. При уровне Ki67 более 17 на 3,3 мм² частота пПР достигла 50 %, а при уровнях митотического индекса ниже порогового (< 17 на 3,3 мм²) – лишь 7 % (p = 0,0003).

В исследовании Aleksandarany и соавт. [18], в которое вошло 1550 пациентов с I-III стадией РМЖ, проведена оценка митозов (низкий < 10, промежуточный 10-19, высокий ≥ 20/10 полей) и Ki-67 (< 10 %, 10-50 %, > 50 %) показала, что у РЭ(+) пациенток (n = 1100) 5-летняя БРВ при Ki-67 > 50 % составила 72 % против 89 % при Ki-67 < 10 % (p < 0,001). Высокий митотический индекс (≥ 20) увеличивал риск рецидива в 2,1 раза (ОР 2,1, 95 % ДИ 1,6-2,8). Для РЭ(+) опухолей Ki-67 > 10 % и ≥ 1 митоз/мм² были определены как критические для принятия решений о проведении АДХТ.

Учитывая простоту метода, а именно оценку вручную патологоанатомом на предметных стеклах, окрашенных гематоксилином и эозином, делает оценку количества митозов на мм² одной из перспективных прогностических маркеров мишеней, особенно для люминального РМЖ.

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты

Недавний объединенный анализ крупных клинических исследований, изучавший эффективность антрациклинсодержащей ХТ при ТНРМЖ продемонстрировал, что при каждом 10-процентном увеличении ИОЛ отмечается увеличение ВПБ 13 % (ОР 0,87, 95 % ДИ 0,83-0,91, p < 0,001) и снижение смертности на 16 % (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,79-0,89, p < 0,001) [107].

Исследования показали, что ИОЛ могут предсказать эффективность проводимой неоадьювантной терапии при HER2(+) и ТНРМЖ, однако их роль

при люминальном РМЖ остается неясной.

Оценка уровня ИОЛ в процессе неоадьювантной терапии была проведена у пациентов с РЭ(+)/HER2(-) в 111 случаях ($n = 73$ из исследования LETLOB и $n = 38$ из исследования GIOB). В исследование LETLOB (двойное слепое, фаза IIb) было рандомизировано 92 женщины в постменопаузе со стадиями процесса РМЖ II-IIIА на получение НГТ: летрозол (2,5 мг в сутки, ежедневно) плюс лапатиниб (1500 мг в сутки, ежедневно) или летрозола плюс плацебо в течение 6 месяцев. Результаты исследования показали, что комбинация летрозол-лапатиниб не привела к повышению частоты клинических ответов, так же не отмечено положительного влияния на уровень Ki67 по сравнению с летрозолом-плацебо.

В исследование II фазы GIOB было рандомизировано 90 пациенток с РМЖ II-IIIА стадиями на получение ХТ по схеме эпирубицин 90 мг/м² в/в плюс паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1 день 21 дневного курса (4 курса суммарно) в дополнение с гефитинибом 250 мг в сутки, ежедневно с 5 по 16 день 3-х недельного цикла ХТ или 1–21 дни 3-недельного курса или прием плацебо ежедневно.

В исследованиях LETLOB и GIOB [51] у пациентов с высоким уровнем сИОЛ ($\geq 10\%$, $n = 28$) чаще выявлялся инвазивный протоковый рак ($p = 0,02$), низкая дифференцировка ($p = 0,049$) и высокий Ki67 ($p = 0,02$). После НГТ (LETLOB) значимое снижение Ki67 ($p < 0,01$) отмечалось независимо от уровня сИОЛ, причем при высоком сИОЛ чаще наблюдалось выраженное снижение Ki67 $\geq 50\%$ (55% против 35%). После НХТ (GIOB) значимое снижение Ki67 выявлено только при низком сИОЛ ($p = 0,001$), с более частым снижением $\geq 50\%$ (64% против 10%, $p = 0,003$) по сравнению с высоким сИОЛ ($p = 0,612$).

В метаанализе включающем данные 6 неоадьювантных испытаний German Breast Group вошло 3771 пациентки с местно-распространенным РМЖ. Высокий уровень ИОЛ ($\geq 60\%$) чаще встречался при ТНРМЖ (30% против 13% при РЭ(+)/HER2(-) подтипе) и ассоциировался с повышением вероятности пПР (на

16-31 % при росте ИОЛ на 10 % в зависимости от подтипа, $p < 0,0005$), при этом увеличение ИОЛ на 10 % улучшало БРВ при ТНРМЖ (ОР 0,93, $p = 0,01$) и HER2(+) (ОР 0,93, $p = 0,02$), но ухудшало прогноз при люминальном подтипе (снижение ОВ: ОР = 1,10, $p = 0,01$; худшая БРВ при ИОЛ ≥ 60 %: $p = 0,04$ и ОВ: $p < 0,0005$), что свидетельствует о различной прогностической роли ИОЛ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли [50].

Таким образом, данные о предиктивном и прогностическом значении ИОЛ при люминальном подтипе РМЖ противоречивы, требуются дальнейшие исследования.

Полная патоморфологическая регрессия и классы RCB

ППР — это отсутствие инвазивного рака в ткани молочной железы и лимфатических узлах после неoadьювантной терапии (ХТ, ГТ или таргетного лечения) [44].

RCB — количественная оценка остаточной опухолевой нагрузки после неoadьювантной терапии, учитывающая: размер инвазивного компонента, количество пораженных лимфоузлов, размер наибольшего метастаза в лимфоузле, процент опухолевых клеток в очаге, наличие *in situ* компонента (DCIS).

Классы RCB: RCB - 0 (аналогичен пПР) — значение индекса 0; RCB-I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36; RCB-II (умеренная остаточная опухоль) — 1,36— 3,28; RCB-III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28 [155].

ППР и классы RCB — ключевые инструменты для оценки ответа на неoadьювантную терапию. В нескольких исследованиях и метаанализах была показана прогностическая роль пПР и классов RCB. Однако эта роль, по всей видимости, неодинакова при различных подтипах РМЖ.

При люминальных подтипах пПР в результате проводимой НХТ, особенно в

группе опухолей с высокой экспрессией рецепторов эстрогенов, достигается достаточно редко. В исследовании ECTO частота пПР после НХТ наблюдалась у 42 % больных с РЭ(-) опухолями по сравнению с 12 % в группе больных с РЭ(+) опухолями [68].

В другом исследовании, проведенным Laura J. Esserman и соавт. было показано, что наиболее высокая частота пПР (45 %) наблюдается при РЭ(-)/HER2(+) РМЖ, при добавлении к терапии трастузумаба, тогда как при РЭ(+)/HER2(-) подтипе частота пПР составила только 9 %. Кроме того, достижение пПР как предиктивного фактора БРВ было отмечено только при ТНРМЖ и HER2(+) РМЖ. Тогда как для РЭ(+)/HER2(-) статистической значимости не выявлено (95 % ДИ 0,00-0,93) [62].

В мета-анализе Von Minckwitz G. (2012), объединяющем 7 рандомизированных исследований (GeparDuo, GeparTrio, NCT00544765, GeparQuattro, AGO 1, PREPARE, TECHNO), изучена связь между клиническим подтипом опухоли, частотой достижения пПР и БРВ при применении НХТ на основе антрациклинов и таксанов. Проанализированы результаты лечения 4193 пациентов, в том числе 911 больных ТНРМЖ. При использовании схем на основе антрациклинов и таксанов частота пПР составила 36 %. Ожидаемо, частота пПР оказалась выше в группе больных с ТНРМЖ, в сравнении с люминальным В/HER2(+) и люминальным А подтипами. При этом в подгруппах с медленно пролиферирующими опухолями достижение пПР не показало статистически значимой связи с улучшением БРВ (ОР 1,12, $p = 0,34$). Авторы объясняют это биологической инертностью данных опухолей и их меньшей чувствительностью к ХТ. Подтип-специфические закономерности указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Подтип-специфические закономерности для достижения пПР

Подтип	Частота пПР (%)	Связь пПР-прогноз (P-value)
Люминальный А	6,7	0,34
Люминальный В	10,2	0,21
HER2(+)	31,5	< 0,001
ТНРМЖ	29,7	< 0,001

При этом выявлена парадоксально высокая выживаемость без пПР: группа люминального РМЖ демонстрировала лучшие показатели БРВ по сравнению с другими подтипами даже без достижения пПР (5-летняя БРВ 78 % против 45 % для ТНРМЖ, $p = 0,055$) [164].

Анализ показателей выживаемости и зависимости от морфологического ответа на неoadьювантную терапию так же был продемонстрирован в исследовании Guin S. и соавт. [70], в которое были включены пациенты с ранним и местно-распространенным РМЖ. Было показано, что среди трех молекулярно-биологических подтипов РМЖ (гормонозависимого HER2(-), HER2(+) и ТНРМЖ) частота пПР в группе гормонозависимых опухолей наименьшая и составляет всего 3,6 % в сравнении с HER2(+) и ТНРМЖ, где пПР была достигнута в 29,6 и 22,4 % соответственно ($p < 0,001$). Однако, несмотря на это, медиана времени до прогрессирования в группе гормонозависимого РМЖ была максимальной и составила 9 лет, в сравнении с 7,8 годами для HER2(+) и 4,4 года для ТНРМЖ, в которых частота пПР была выше ($p = 0,003$). Медиана продолжительности жизни была минимальной в группе с ТНРМЖ — 6,4 года, а для гормонозависимого рака — 13,1 года. При многофакторном анализе значимыми неблагоприятными признаками в отношении сроков жизни для люминального подтипа являлись высокий класс RCB (III), низкая экспрессия РП (< 10 %) и сохранный высокий Ki67 (> 20 %) в остаточной опухоли ($p < 0,01$). Таким образом, несмотря на низкую частоту полного патоморфологического

ответа при гормонозависимом РМЖ, данная группа демонстрирует наиболее благоприятные отдаленные результаты, что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к оценке эффективности неоадьювантной терапии в зависимости от молекулярного подтипа. ППР является редким явлением и в случае НГТ терапии при РЭ(+) РМЖ, несмотря на доказанную предиктивную значимость высокого уровня экспрессии РЭ и РП в опухоли.

В литературе описаны редкие случаи пПР на фоне НГТ в течение 3-х месяцев: 1 % случаев – после приема тамоксифена, 2 % – на фоне летрозолола, 3 % – после приема анастрозолола и 3 % – после терапии экземестана [19,56,59].

В 2014 г. был опубликован большой метаанализ CTNeoBC [44], который включил результаты 12 исследований и около 12 тысяч больных. Убедительно показана связь между достижением пПР и отдаленными результатами выживаемости у больных агрессивными подтипами РМЖ, в первую очередь при ТНРМЖ (БРВ: ОР 0,24, 95 % ДИ 0,18–0,33; ОВ: ОР 0,16, 95 % ДИ 0,11–0,25) и HER2(+) нелюминальном подтипе при назначении трастузумаба (БРВ: ОР 0,15, 95 % ДИ 0,09–0,27; ОВ: ОР 0,08, 95 % ДИ 0,03–0,22). Взаимосвязь между достижением пПР и выживаемостью была продемонстрирована и для РЭ(+)/HER2(-) подтипа (БРВ: ОР 0,49, 95 % ДИ 0,33–0,71; ОВ: ОР 0,43, 95 % ДИ 0,23–0,71), однако при детальном анализе становится очевидным, что данная ассоциация характерна исключительно для опухолей 3 степени злокачественности. Таким образом, результаты метаанализа CTNeoBC подтверждают, что прогностическая значимость пПР как суррогатного маркера выживаемости в наибольшей степени реализуется при агрессивных молекулярных подтипах, тогда как при гормонозависимых опухолях она ограничена и зависит от степени злокачественности, что необходимо учитывать при интерпретации результатов неоадьювантной терапии.

Таким образом, при люминальном РМЖ достижение пПР на фоне проведения НХТ не является четким прогностическим маркером, как при ТН и

HER2(+) подтипах.

В 2007 г. Symmans с соавт. [155] предложили комплексную оценку резидуальной опухоли по системе RCB. Индекс RCB был клинически подтвержден и оценен на предмет его прогностической значимости в когортном исследовании, включавшем 382 пациента с РМЖ стадий T1–3N0–1, проходивших НХТ с использованием антрациклин-таксановых схем. Было показано, что 5-летняя БРВ у пациентов с индексами RCB-0 и RCB-I составляла 92 % и 94 % соответственно. В то же время у пациентов с индексами RCB-II и RCB-III этот показатель был значительно ниже и составил 80 % и 58 % соответственно. Важно отметить, что индекс RCB-III оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза, независимо от статуса РЭ/РП, стадии заболевания после НХТ (ypTN) и проведенной адъювантной ГТ. Единственным независимым прогностическим маркером при многофакторном анализе в отношении БРВ оказался класс RCB.

На конгрессе в Сан-Антонио в 2019 г. представили результаты многоцентрового исследования, охватившего около 5100 пациентов, прошедших НХТ в рамках 12 клинических исследований. Исследование подтвердило взаимосвязь между индексом RCB и долгосрочными исходами для различных типов рака молочной железы. У пациентов с РЭ(+) HER2(-) РМЖ в 11 % случаев отмечен полный патоморфологический ответ, в 11 % – RCB-I, в 53 % – RCB-II и в 25 % – RCB-III. При 10-летнем наблюдении у 19 % пациентов с полным ответом (RCB-0) выявлены рецидив заболевания или смерть по сравнению с 14 % в группе RCB-I, 31 % в группе RCB-II и 48 % в группе RCB-III. Однако, следует отметить, что в данный анализ включались больные с экспрессией только РП без экспрессии РЭ, что в настоящее время расценивается как негативный рецепторный статус, а также больные с низкой экспрессией РЭ > 1 % (так называемы РЭ-low подтип, который по своему течению ближе к тройному негативному подтипу). Таким образом, включенная группа РЭ(+)/HER(-) была обогащена больными, близкими по своим характеристикам к РЭ(-) раку, что подтверждается высокой частотой

Grade 3 (40 %), что при истинных люминальных раках встречается гораздо реже. Таким образом можно сделать предположение, что взаимосвязь классов RCB с выживаемостью может быть менее выраженной при истинно люминальном РМЖ [173].

В исследование Наму и соавт. [76] были включены 717 больных различными подтипами РМЖ T1-3N0-3M0 стадий, получавших НХТ (в 80 % случаев это были последовательные антрациклин-таксан содержащие режимы). Люминальными считались опухоли с экспрессией РЭ и/или РП 10 % и более (n = 222). Было показано, что достижение пПР коррелирует с выживаемостью при ТНРМЖ и HER2(+) подтипах ($p < 0,0001$), но не при люминальном ($p = 0,11$). Так среди 222 пациентов с люминальным РМЖ 11 достигли пПР (5 %), 18 вошли в группу RCB-I (8 %). При этом медиана ОВ для пациентов с люминальным раком составила более 10 лет, тогда как для пациентов с ТНРМЖ она была значительно ниже — около 5 лет.

Таким образом, прогностическая значимость классов RCB при люминальных раках остается противоречивой. Вероятно, неблагоприятный прогноз даже при RCBIII после проведения НХТ может быть нивелирован при люминальном А подтипе с высокой гормоночувствительностью проведением адъювантной ГТ. С другой стороны, при люминальном В подтипе с G3 прогностическая значимость классов RCB может оказаться схожей с агрессивными подтипами.

Индекс PEPI

Другой предиктивной моделью может стать прогностический индекс (PEPI), который был предложен Ellis M. и соавт. [60] Определение индекса состоит из размера первичной опухоли, поражения лимфатической системы, индекса Ki67 и экспрессии РЭ в остаточной опухоли после НГТВ исследование были включены

228 женщин в постменопаузе с подтвержденным РЭ(+) РМЖ II и III стадий, которые проходили лечение в рамках исследования НГТ P024 [59], в котором сравнивались летрозол и тамоксифен в течение 4 месяцев до операции. Опухоли были проанализированы на предмет экспрессии РЭ после лечения, индекса пролиферации Ki67, гистологической степени дифференцировки, стадии pT, поражения лимфатических узлов и ответа на лечение. Каждому из этих показателей начисляется определенное количество баллов, на основе которых был разработан предоперационный эндокринный прогностический индекс PERI для БРВ.

Общий балл PERI, присвоенный каждому пациенту, представляет собой сумму баллов риска, полученных на основе стадии pT, стадии pN, уровня Ki67 и экспрессии рецептора эстрогена (Таблица 3).

Таблица 3 – Определение прогностического индекса PERI

Факторы оценки индекса PERI	Баллы
Размер остаточной опухоли	
ypT1/2	0
ypT3/4	3
Поражение лимфатических узлов	
N0	0
N1–3	3
Уровень Ki67	
0 %–2,7 %	0
> 2,7 %–19,7 %	1
> 19,7 %–53,1 %	2
> 53,1 %	3

Экспрессия РЭ	
0–2	3
3–8	0

Графики (Рисунок 4) показывают выживаемость для трех групп риска по индексу РЕРІ в исследовании P024 [60]. Зеленая линия представляет группу 1, это пациенты с индексом РЕРІ, равном 0; группа 2 - красная линия - индекс РЕРІ 1-3; и группа 3 - фиолетовая линия - индекс РЕРІ 4 или более.

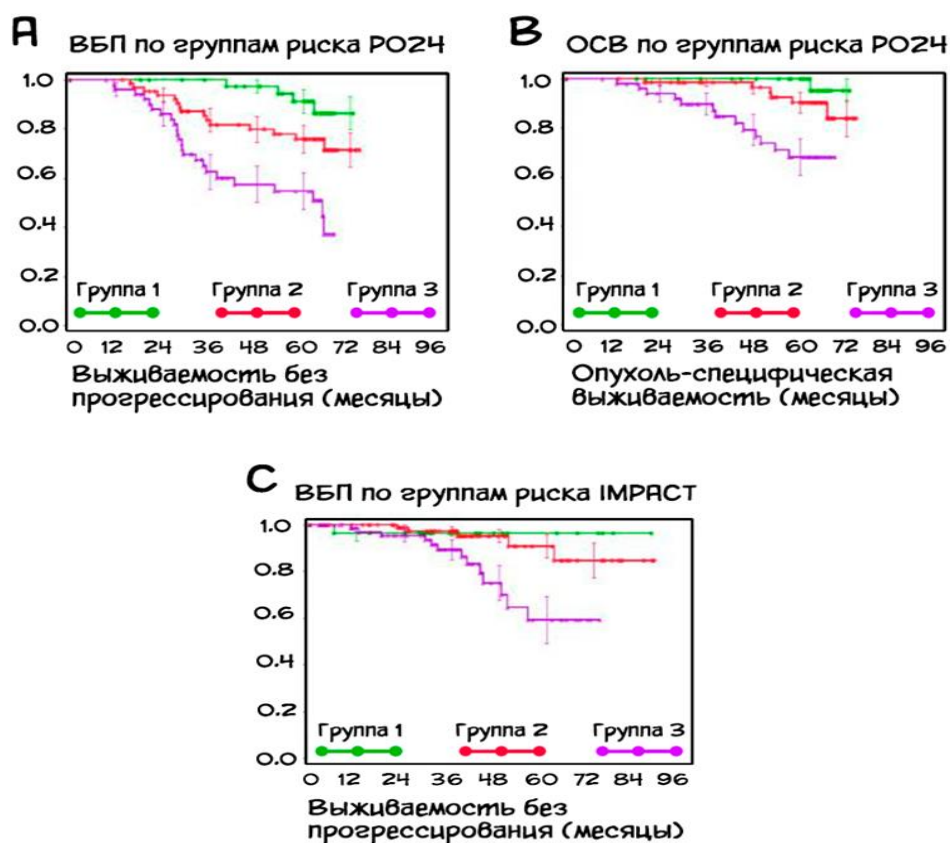


Рисунок 4 - Разработка и валидация предоперационного эндокринного прогностического индекса РЕРІ [60]

Эти три группы имеют различные риски рецидива: для группы 1 (низкий

риск) 5-летняя БРВ составила 85-90 %, для группы 2 (промежуточный риск) - 60-70 %, для группы 3 (высокий риск) – 30-40 % (график А, $p < 0,001$) и различные риски опухоль специфической выживаемости (ОСВ): для группы низкого риска 5-летняя ОСВ составила 90-95 %, для промежуточной – 70-80 %, для низкого риска – 40-50 % (график В, $p < 0,001$).

Прогностическая роль индекса подтверждена в независимом исследовании IMPACT [149], которое включало 203 женщины в постменопаузе, в котором сравнивалось лечение анастрозолом, тамоксифеном или их комбинацией в течение 3 месяцев до операции. Для 1-й группы 5-летняя ВБП составила 85 %, для промежуточного риска-65 %, для высокого риска - 35 % (график С, $p = 0,002$).

Японское исследование оценивало прогностическое значение сочетания экспрессии РП в первичной опухоли и предоперационного индекса РЕРІ после НГТ с использованием ИА при РЭ(+)/HER2(-) РМЖ в постменопаузе. В исследование было включено 107 женщин, которые получали экземестан в дозе 25 мг в сутки до оперативного лечения в течение 4–58 месяцев (медиана 6 месяцев). Средний возраст составил 65 лет (диапазон 49–84 года). В общей сложности у 5,6 % пациентов были стадии опухоли сТ3 или сТ4, а у 15,0 % пациентов отмечено клиническое поражение лимфатических узлов (сN+). По индексу РЕРІ пациенты были разделены на три группы риска: низкий (0 баллов), умеренный (1–3 балла) и высокий (≥ 4 баллов). Помимо этого, был оценен уровень экспрессии РП в первичной опухоли: опухоли с окрашиванием ≥ 50 % клеток отнесены к группе с высокой экспрессией РП, тогда как опухоли с окрашиванием < 50 % — к группе с низкой экспрессией РП. Кривые выживаемости без прогрессирования и специфической выживаемости для рака молочной железы в зависимости от индекса РЕРІ (высокий против низкого) и экспрессии РП представлены ниже (Рисунки 5 и 6). Исследователи также добавили измерение уровня РП в индекс РЕРІ: низкая экспрессия РП составила 3 балла, а высокая экспрессия РП — 0 баллов (РЕРІ-Р).

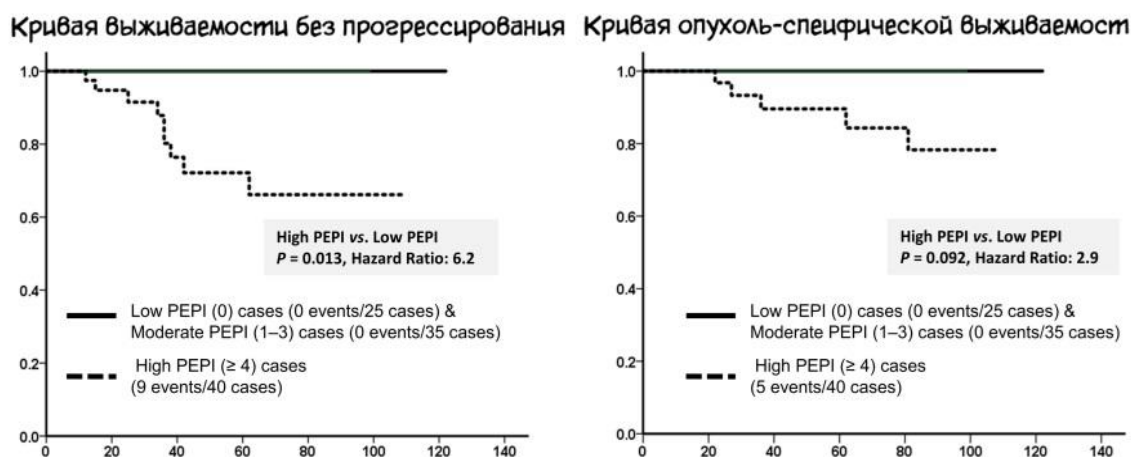


Рисунок 5 - Кривые ВБП и специфической выживаемости, стратифицированная по исходному предоперационному индексу PEPI [97]

Безрецидивная выживаемость была значительно хуже в группе с высоким PEPI-P, чем в группе с низким PEPI-P ($p < 0,00001$): низкий PEPI-P (0–3 балла) — 0 событий из 49 случаев; умеренный PEPI-P (4–6 баллов) — 2 события из 31 случая; высокий PEPI-P (≥ 7 баллов) — 7 событий из 20 случаев. Кроме того, выявлена статистическая значимость в опухоль-специфической выживаемости (разница между группами с высоким и низким уровнем PEPI, $p = 0,0010$).

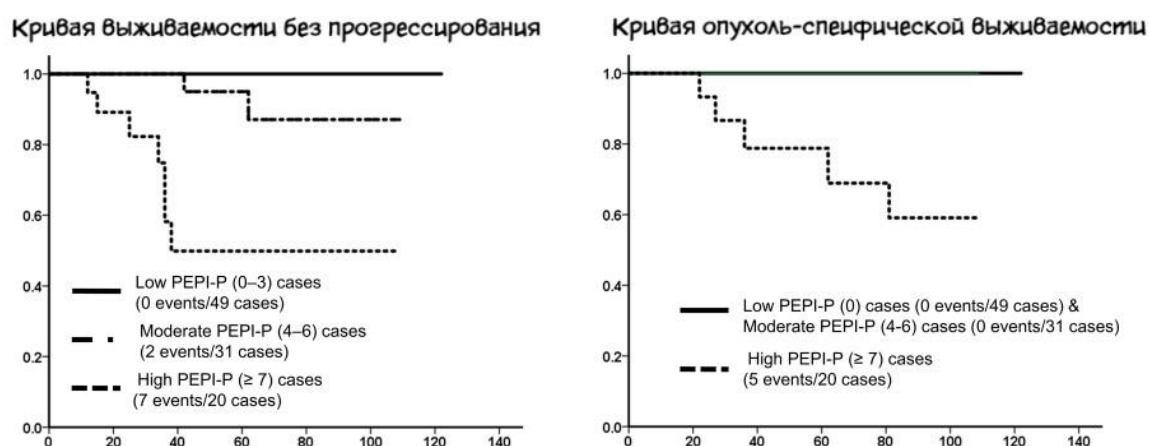


Рисунок 6 - Кривые ВБП и специфической выживаемости для групп с PEPI-P [97]

Таким образом, включение уровня экспрессии РП в индекс РЕРІ позволяет более точно стратифицировать пациентов с гормонозависимым РМЖ по прогнозу, что подчеркивает значение данного маркера при проведении [97].

Китайское исследование, в которое вошли пациентки с ранним (T2-3N0M0) РЭ(+) (≥ 50 %) HER2(-) РМЖ, оценивало БРВ в зависимости от пПР и индекса РЕРІ у 352 пациентов получивших НГТ (летрозол 2,5 мг в сутки) в течение 4 месяцев до операции. У 2,5 % пациентов отмечен пПР (ypT0/is ypN0). У 128 больных (36,4 %) индекс РЕРІ = 0 и у 56 пациентов (15,9 %) РЕРІ = 1, у остальных - РЕРІ ≥ 2 . При медиане наблюдения 60 месяцев у пациентов, которым был установлен индекс РЕРІ 0-1 или пПР, 5-летняя БРВ составила 99,5 % (95 % ДИ 98,5–99,9 %) против 93,7 % (95 % ДИ 89,6–97,8 %) для группы РЕРІ ≥ 2 , ($p = 0,028$). Не было выявлено различий в БРВ среди случаев РЕРІ ≥ 2 между пациентами, получавшими АДХТ, и пациентами, не получившими ее (выбор на усмотрение лечащего врача) [168].

Шкала CPS-EG

Еще одним возможным инструментом для оценки прогноза заболевания после неoadъювантной системной терапии может быть шкала CPS-EG (Clinical-Pathologic Stage + Estrogen Receptor status and Histologic Grade), которая включает в себя оценку на основании клинической и патоморфологической стадий, уровня экспрессии РЭ и степени злокачественности (G). По сумме баллов возможно определить прогноз 5-летней БРВ (Таблица 4).

В исследование вошли 2454 пациентов с РЭ(+)/HER2(-) РМЖ, получавшие НХТ с включением антрациклинов и таксанов в рамках 8 проспективных немецких исследований. Так 5-летняя БРВ при сумме баллов 0 составила 94 %, 1 - 89 %, 2 - 81 %, 3 - 70 %, 4 - 52 %, 5 - 28 %. 5-летняя ОВ при сумме баллов 0 составила 98 %, 1 - 94 %, 2 - 89 %, 3 - 81 %, 4 - 64 %, 5 - 30 % соответственно (ДИ

95 %) [111].

Таблица 4 – Шкала прогноза CPS-EG

Клиническая стадия	Балл	Патоморфологическая стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	РЭ отриц	1
IIA	0	I	0	G3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

Однако, роль в данной шкале таких пунктов, как отсутствие экспрессии РЭ и G3 представляется не очень значимой. Поскольку эти параметры определялись в биопсийном материале, речь идет об опухолях положительных РП, но отрицательным по РЭ, что в настоящее время считается артефактом и не может отнести данные опухоли к гормонозависимым. Степень злокачественности G3 достаточно редко встречается при РЭ(+)/HER(-) РМЖ и вряд ли в конечном итоге этот показатель внес существенный вклад в определение прогноза.

1.6 Генетические тесты

Учитывая разнообразие люминального рака молочной железы и сложность выбора лечения, требуются тесты, позволяющие на исходном уровне выделить группы низкого и высокого риска. В ряде исследований показано, что большинство пациентов с РЭ(+)/HER2(-) опухолями имеют низкий риск рецидива заболевания и очень благоприятный прогноз при использовании только

адьювантной ГТ [98].

Одной из возможностей определения риска рецидива и тактики лечения при гормонозависимых опухолях является использование мультигенных тестов, таких как OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, Endopredict [24]. Эти тесты позволяют стратифицировать опухоли по группам риска на основании оценки профиля генов для определения необходимости добавления ХТ к адьювантной ГТ. К сожалению, широкое использование генетических тестов ограничивается их высокой стоимостью и недоступностью для большинства больных. Так, тест OncotypeDX выполняется в единственной лаборатории в США. И только тесты OncotypeDX и MammaPrint были изучены в проспективных рандомизированных исследованиях.

Тест OncotypeDX – это тест, который используется для оценки риска рецидива раннего РЭ(+)/HER2(-) РМЖ на основании индивидуальной оценки генома. Он анализирует экспрессию 21 гена из первоначально изученных 250, что позволяет классифицировать пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска. При анализе 668 опухолевых блоков, доля пациентов, отнесенных к категории низкого, среднего или высокого риска, составила 51 %, 22 % и 27 % соответственно. 10-летний риск рецидива был статически значимым: 6,8 % в группе низкого риска против 30,5 % в группе высокого риска ($p < 0,001$). Показатель риска не зависел от возраста пациента и размера опухоли ($p < 0,001$). [124].

В исследовании TAILORx приняли участие 10273 пациентов с РЭ(+)/HER2(-) РМЖ без поражения регионарных л/узлов (N0) из более чем 1000 центров, которые являлись кандидатами на АДХТ в соответствии с рекомендациями NCCN [72], и, на сегодняшний день, отслежены 9-летние результаты наблюдения. В ходе данного исследования была изучена клиническая значимость теста на оценку рецидива рака молочной железы OncotypeDX для выделения популяции пациентов, которым ХТ принесет существенную пользу. На основании показателя RS все участницы были разделены на три группы: низкого

риска ($RS < 18$), промежуточного риска ($RS \geq 18$ и < 31) и высокого риска ($RS \geq 31$). Пациентки с низким RS ($n = 1629$) получали только ГТ, а с высоким RS ($n = 1389$) – комбинацию ГТ и ХТ. Группа пациенток с промежуточным риском ($n = 6711$) рандомизировалась на две подгруппы: одна получала только ГТ ($n = 3399$), а другая – ГТ вместе с ХТ ($n = 3312$). Было показано, что добавление ХТ к ГТ в группе промежуточного риска не улучшает отдаленные результаты, так, выживаемость без отдаленных метастазов в группе комбинированного лечения составил 95 %, в группе только ГТ – 94,5 ($p = 0,48$), не было разницы и в результатах ОВ – 93,8 % и 93,9 % соответственно ($p = 0,89$). При подгрупповом анализе было продемонстрирована польза от ХТ только в подгруппе пациентов моложе 50 лет и $RS 16–25$ (около 8 % от всех пациентов, $p = 0,004$) [153]. Однако, можно предположить, что у них выигрыш от ХТ по крайней мере отчасти был обусловлен подавлением функции яичников.

В аналогичном исследовании RxPONDER RxPONDER у пациентов с гормонозависимым РМЖ и 1–3 метастатическими лимфатическими узлами (N1) при значении шкалы риска ≤ 25 по Oncotype DX не было обнаружено достоверных отличий в выживаемости без инвазивного рака. В общей когорте 5-летняя выживаемость без инвазивного рака в группе комбинированного лечения (ХТ + ГТ, $n = 2509$) составила 91,6 %, в группе только ГТ ($n = 2509$) — 91,9 % ($p = 0,82$). При подгрупповом анализе показано, что у пациенток в постменопаузе 5-летняя выживаемость составила 91,6 % против 91,9 % соответственно ($p = 0,82$), тогда как в подгруппе пациенток в пременопаузе выживаемость была выше на 5,2 % в группе, получавшей ХТ в дополнение к ГТ, — 94,2 % против 89,0 % в группе только с ГТ ($p = 0,0004$) [93]. Однако следует отметить, что только около 14 % больных в пременопаузе получали овариальную супрессию. Таким образом, выигрыш от ХТ также мог быть по крайней мере отчасти обусловлен подавлением функции яичников. [93].

MammaPrint — это геномный тест, анализирующий экспрессию 70 генов,

связанных с метастазированием рака молочной железы. Его клиническая значимость была подтверждена в исследовании MINDACT с участием 6000 пациентов с ранним РМЖ. Для пациентов с низким геномным риском по MammaPrint не было показано статистически значимой пользы от добавления ХТ к ГТ, даже при высоком клиническом риске. В дискордантной группе (высокий клинический/низкий геномный риск) 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 95,9 % с ХТ и 94,4 % без нее ($p = 0,267$). В группе с низким клиническим и высоким геномным риском разница в выживаемости также была незначительной: 95,8 % с ХТ против 95,0 % без нее ($p = 0,657$). Авторы пришли к выводу, что при низком клиническом риске проведение как теста MammaPrint, так и ХТ является нецелесообразным [36].

Учитывая отсутствие всеобщей доступности данных тестов, активно ведутся поиски более доступных предикторов эффективности той или иной терапии для РМЖ. Эти тесты и исследования еще раз подчеркивают, что люминальный РМЖ очень гетерогенен и обладает разной чувствительностью к ГТ и ХТ, которая при этом не зависит от риска прогрессирования, а определяется биологическими характеристиками опухоли. Высокий риск прогрессирования не означает чувствительность опухоли к ХТ и выигрыш от нее, в том числе для местно-распространенного РМЖ.

1.7 Предоперационная (неoadьювантная) лекарственная терапия местно-распространенного люминального РМЖ

Для нерезектабельного (местно-распространенного рака молочной железы (T3-4N1-2; T2-3N2-3; T3-4N0M0) выполнение предоперационной терапии позволяет перевести опухоль из нерезектабельного состояния в резектабельное, оценить чувствительность к определенному препарату или группе препаратов на дооперационном этапе и высказаться о прогнозе заболевания [44]. Помимо этого,

позволяет изучать резидуальную опухоль и искать прогностические маркеры, особенно при люминальных подтипах РМЖ, для которых достижение пПР остается невысокой [44,62,68].

Парадоксально, что при относительно низкой чувствительности люминального, в особенности люминального А подтипа РМЖ к цитостатической терапии, и достижении пПР не более чем у 7-10 % пациентов, выживаемость этих больных лучше, чем выживаемость при других подтипах РМЖ, таких как ТНРМЖ и HER2(+) РМЖ, у которых пПР достигается в 45 % случаев [142].

В настоящий момент времени согласно рекомендациям NCCN [72] для лечения местно-распространенного рака возможно использование системной ХТ, а также гормональной терапии. По рекомендациям RUSSCO [16] больным в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ может быть рекомендована НГТ, которую следует проводить в течение 4–8 месяцев или до достижения максимального эффекта. Препаратами выбора для НГТ являются ИА, однако их использование возможно только при достижении стойкой менопаузы. При неэффективности одного метода возможен переход с ХТ на гормональную терапию или наоборот.

Выбор варианта индукционной лекарственной терапии и планирование лечения в целом должны осуществляться с учетом общего состояния больного, возраста, сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительностью жизни, шансов достижения резектабельного состояния, предпочтения самого пациента.

Остается неясным, кому же из больных предпочесть назначение НГТ, а кому НХТ. До недавнего времени считалось, при наличии признаков потенциальной резектабельности опухоли у молодого или среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии и минимальной гормонозависимости опухоли предпочтения стоит отдать цитотаксической терапии. А пациентам преклонного возраста с сопутствующей патологией, при наличии признаков выраженной гормонозависимости опухоли, низком значении Ki67, следует

назначить гормональную терапию [12]. Однако данные адъювантных исследований последних лет, показавшие, что далеко не все больные с люминальным раком нуждаются в проведении ХТ, в том числе и в пременопаузе, заставляют задуматься о возможности проведения НГТ более широкой когорте больных.

1.7.1 Неoadъювантная химиотерапия

В неoadъювантном системном лечении прежде всего нуждаются пациенты с местно-распространённым процессом РМЖ, с целью перевода опухоли из нерезектабельной в резектабельную. Комбинация антрациклиновых и таксановых режимов является предпочтительной на текущий момент времени и позволяет достичь максимального клинического эффекта. Добавление таксанов к антрациклинам позволяет существенно повысить частоту пПР и улучшить отдаленные результаты лечения, что было продемонстрировано в ряде исследований.

В период 2010–2013 гг. проведено рандомизированное исследование, включившее 120 пациентов с разными подтипами местно-распространенного РМЖ, которые получали НХТ по схеме ТАС (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид) или схеме ТС (доцетаксел, циклофосфамид). Частота объективных ответов (89,8 % против 74,5 %) и пПР (22,0 % против 10,6 %) была значимо выше в группе ТАС ($p < 0,05$). Анализ в зависимости от подтипа опухоли показал частоту пПР при люминальном А – 7,3 %, люминальном В – 16,7 %, ТНРМЖ – 24 %, HER2(+) – 27,3 % ($p < 0,05$) [14].

Так в протоколе NSABP B-27 [28], которое включало 2411 больных, в том числе с гормонпозитивными опухолями, которые получали 4 цикла НХТ по схеме АС, а затем были разделены на 3 группы в зависимости от последующего лечения: 1-я группа больных – без последующей терапии (РЭ(+)) пациенты – 199),

2-я группа (РЭ(+), $n = 189$) далее получила 4 цикла ХТ доцетакселом в неoadьювантном режиме (100 мг/м² каждые 3 недели) и 3-я (РЭ(+), $n = 178$) группа получила 4 цикла ХТ доцетакселом адьювантно. Последний анализ охватил 8,5 года наблюдения. Сравнение ответа опухоли на лечение во 2-й группе с 1-й и 3-й группами показало, что добавление доцетаксела улучшило показатели объективного ответа (91 % против 86 %; $p < 0,001$), повысило частоту полного ответа (64 % против 40 %) и удвоило частоту пПР (26 % против 14 %). Однако отличий выживаемости между группами не выявлено. Статистически достоверное снижение частоты местного рецидива заболевания, наблюдалось в обеих группах, получавших доцетаксел.

Необходимость назначения препаратов таксаного ряда была также продемонстрирована в исследовании Mazouni С. и соавт. [114], в которое было включено 426 женщин (39,5 %), получавших неoadьювантную терапию с включением таксанов (паклитаксел/доцетаксел) с 1974 по 2001 гг. Другими режимами ХТ были – FAC ($n = 515$) и VACP ($n = 138$). Было показано, что частота пПР у пациентов с РЭ(-) опухолями составила 20,1 %, в то время как частота пПР у пациентов с РЭ(+), опухолями составила 4,9 % ($p < 0,001$). У пациентов с РЭ(-) опухолями частота пПР составила 29 % при использовании таксана, и только 15 % без его использования. У пациентов с РЭ(+), опухолями частота достижения пПР составила 8,8 % при использовании таксанов и только 2 % без их использования ($p < 0,001$). При многофакторном анализе клинический размер опухоли ($p < 0,001$), РЭ(-) ($p < 0,001$) и включение таксанов в схему лечения ($p = 0,01$) были независимыми предиктивными факторами, связанными с пПР. Для пациентов, достигшим пПР, выживаемость была одинаковой независимо от гормонального статуса или выбранного режима ХТ. Так же при сравнении режимов ХТ, было продемонстрировано преимущество использования еженедельного паклитаксела (12 введений, $n = 123$) в сравнении с 3-недельным (4 курса, $n = 124$) совместно с режимом FAC. ППР в группе 3-недельного паклитаксела была достигнута в 15

случаях при РЭ(-) опухолях (29,4 %) и в 4 случаях при положительной экспрессии РЭ (5,6 %) ($p < 0,001$). При использовании еженедельного режима достижение пПР для РЭ(-) опухолей отмечено в 23 случаях (54,8 %) и 12 случаях при РЭ(+) (14,6 %) ($p < 0,001$).

Другим направлением, позволяющим повысить эффективность ХТ у больных РМЖ с различными подтипами, может быть интенсификация проводимой ХТ.

В исследовании Untch M. и соавт. [160] провели сравнение НХТ с последовательным введением эпирубина (3 курса по 150 мг/м²) и паклитаксела (3 курса по 250 мг/м²) каждые 2 недели с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) со стандартной комбинацией этих же препаратов, вводимых одновременно в меньших дозах (4 курса по 90 мг/м² эпирубина и 175 мг/м² для паклитаксела) каждые 3 недели. В исследование были включены ранние и местно-распространенные стадии опухолевого процесса, РЭ(+) опухоли составили 66 % для группы интенсивной ХТ и 69 % для стандартной. Интенсивный режим превзошёл стандартный по частоте органосохраняющих операций, 63 против 54 % ($p = 0,044$), в том числе для РЭ(+) РМЖ. Частота пПР для всей когорты составила 18 % против 10 % соответственно ($p = 0,098$). Для люминального РМЖ 6,7 % против 4,1 % соответственно ($p = 0,21$). При медиане наблюдения в 55 месяцев было зарегистрировано 215 рецидивов заболевания (92 в группе дозоинтенсивной ХТ и 123 в контрольной группе). БРВ была достоверно выше для группы, получавшей дозоинтенсивную ХТ, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,71, 95 % ДИ 0,54-0,92, $p = 0,011$), так 3-летняя ВПБ составила 76 % против 68 %, а 5-летняя - 70 % против 59 % соответственно.

Крупнейший мета-анализ EBCTCG [54], включающий случаи РМЖ у 37 298 женщин в 26 рандомизированных исследованиях, показал, что при проведении дозоинтенсивной ХТ (1 раз в 2 недели) в адъювантном режиме (совместно с Г-

КСФ) наблюдалось достоверное снижение частоты рецидивов (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,82–0,89, $p < 0,0001$) по сравнению с 3-х недельной. А при люминальных подтипах частота снижения рецидивов варьировала от 7,5 до 16,2 %. Отмечено снижение 10-летней смертности от РМЖ на 3,0 % (18,9 % против 21,3 %; ОР 0,87, 95 % ДИ 0,83–0,92, $p < 0,0001$). ОВ также была улучшена (22,1 % против 24,8 %; ОР 0,87, 95 % ДИ 0,83–0,91, $p < 0,0001$). Пропорциональное снижение частоты рецидивов при интенсификации ХТ было сходным и весьма значительным как при РЭ(+), так и при РЭ(–) опухолях.

Jackisch С. и соавт. [86] провели сравнительную оценку двух вариантов НХТ у 913 больных РМЖ (T2-3N0-2M0). Первый вариант заключался в проведении 4 курсов доксорубицином 50 мг/м^2 + доцетаксел 75 мг/м^2 , 1 раз в 2 недели совместно Г-КСФ 5 мкг/кг в 5-10-й дни. Во втором варианте сначала проводили 4 курса терапии по схеме АС раз в 3 недели (доксорубицин + циклофосфамид), затем 4 курса доцетаксела. Дозоуплотный режим не показал значимого преимущества в частоте пПР по сравнению с последовательным. Частота пПР для дозоинтенсивной ХТ – 11,4 %, для последовательной – 8,8 % ($p = 0,15$). Объективный ответ составил 85,1 % для дозоинтенсивной и 82,5 % для последовательной ($p = 0,29$). Отмечена тенденция к улучшению БРВ в группе дозоинтенсивной ХТ (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,67–1,05), но без статистической значимости.

Von Minckwitz G. и соавт. [165] представили результаты лечения с использованием дозоуплотненной схемы НХТ для опухолей с размером 3 см. или больше, N0-2 ($n = 250$), при этом положительная экспрессия РЭ была отмечена в 58,2 % случаев. Было проведено 4 курса каждые 14 дней: доксорубицин 50 мг/м^2 + доцетаксел 75 мг/м^2 , + Г-КСФ с 5-го по 10-й дни +/-тамоксифен. Клинический эффект (суммарная частота полных и частичных эффектов) колебался от 77,5 до 67,5 % в зависимости от применения или неприменения тамоксифена во время ХТ. ППР наблюдался в 9,7 % случаев, еще в 2,4 % случаев остаточная опухоль

была представлена только неинвазивным компонентом.

В исследование GeparDuo [166], в которое вошло 913 больных РМЖ (Т2-3, N0-2, M0), в том числе с РЭ/РП(+), продемонстрировало преимущество последовательного применения схем (4 курса АС – 4 курса доцетаксела) по всем показателям эффективности лечения в сравнении с одновременным введением доксорубина и доцетаксела (AD) каждые 2 недели с поддержкой Г-КСФ. Частота объективных ответов составила 70 % для последовательного лечения против 61 % для схемы AD ($p < 0,001$). Особенно убедительной была частота полных патоморфологических регрессий, которая составила 14,3 против 7 % соответственно ($p < 0,001$).

Требуются дальнейшие исследования по выяснению роли дозоинтенсивных режимов НАХТ именно при люминальных подтипах РМЖ.

1.7.2 Неoadьювантная гормональная терапия

Метод ГТ при РМЖ уже имеет более чем столетнюю историю: впервые в 1896 г. Beatson G.T. опубликовал в журнале «Lancet» сообщение о положительном влиянии овариэктомии на течение диссеминированного рака молочной железы [30]. За истекшее время накоплен большой теоретический и практический материал по лечению злокачественных опухолей молочной железы с помощью тех или иных методов ГТ.

НГТ терапия уже давно изучается в клинических испытаниях. Данные исследования демонстрируют, что у пациентов, получающих НГТ, доказанная эффективность сочетается с высокой переносимостью, особенно у ослабленных или пожилых пациентов [130]. С точки зрения экономики здравоохранения, гормональные препараты более доступны для пациентов и не требуют затрат на госпитализацию, особенно при сравнении с ХТ [139].

Большая часть основных клинических исследований, оценивающих НГТ,

была проведена на группах первично-резектабельного РМЖ. Впервые НГТ была использована в начале 1980-х гг. в качестве варианта лечения пожилых женщин, которым невозможно было выполнить оперативное лечение и провести цитотоксическую ХТ [66,130]. Этот подход позволил избежать осложнений, связанных с оперативным лечением, ХТ или лучевой терапией.

В исследование Johnston S.A. и соавт. [90] были включены женщины в возрасте 70-93 лет с первично-резектабельным РМЖ с высокой экспрессией гормональных рецепторов. Все пациенты (n = 153) были разделены на две группы: хирургическое лечение + адъювантная терапия тамоксифеном или прием тамоксифена без операции. Двадцатилетнее наблюдение за пациентами показало, что отказ от оперативного лечения не увеличивал частоту отдаленных метастазов и не ухудшал 5- и 10-летнюю выживаемость по сравнению с оперированными больными, хотя частота локальных рецидивов в группе оперативного лечения была значительно ниже.

В исследование Maugiac L. и соавт. [113] было включено 199 женщин в постменопаузе, которые получали тамоксифен на первом этапе лечения. У 97 пациентов была первичнорезектабельная опухоль (T2/T3, N0/N1) и у 102 пациентов - местно-распространенный процесс за счет T4. Средняя продолжительность лечения составила 5,3 месяца. Клинический ответ был достигнут в 44 % для T2/3 и 48 % для T4. Локорегиональное лечение получило более 90 %. Адъювантная терапия: Тамоксифен продолжительностью 5 лет. АДХТ не проводилась. После медианы наблюдения 83 месяца, отмечено 6 локальных рецидивов при T2/3 и 9 при T4, метастазы возникли в 29 и 24 случаев соответственно.

Многие исследования фазы II продемонстрировали, что тамоксифен дает клинические ответы, которые колеблются между 37 % и 81 % [27,66,140,120].

Другая группа препаратов, в которую входят ИА (летрозол, анастрозол), показала большую эффективности в сравнение с тамоксифеном [56,59, 141,149].

Однако прием этих препаратов возможен только при достижении стойкой менопаузы [16,72].

Исследование P024 – одно из крупнейших рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность летрозолола и тамоксифена, в которое было включено 337 пациентов [56]. Включались больные РМЖ Т2-Т4a,b,c, N0-2, M0. Исключались больные с отечно-инфильтративной формой болезни. При длительности лечения 4 месяца получены доказательства существенного преимущества летрозолола над тамоксифеном: клинический ответ (общий и частичный) составил 55 % против 36 % ($p < 0,001$), частота выполнения ОСО 45 % против 35 % ($p = 0,022$) соответственно.

В другом рандомизированном исследовании IMPACT [149] проводилось сравнение эффективности течение 3 месяцев ГТ анастрозолом против тамоксифена и против сочетания этих двух препаратов. Включались больные резектабельным или местно-распространенным условно-резектабельным гормон-положительным РМЖ. Включено 330 больных, в группу с анастрозолом — 113, в группу с тамоксифеном — 108, в группу с анастрозолом и тамоксифеном — 109. Клинический эффект получен в 37 %, 36 % и 39 % соответственно; прогрессирование болезни — в 8 %, 5 % и 5 % соответственно; органосохраняющие операции были выполнены в 44 %, 31 % и 24 % соответственно (все различия статистически не значимы).

В рандомизированном многоцентровом исследовании PROACT [41], анастрозол ($n = 228$) сравнивался с тамоксифеном ($n = 223$) в качестве предоперационного лечения женщин в постменопаузе с резектабельными (Т2/3, N0-2, M0) или потенциально резектабельным (Т4b, N0-2, M0) гормонзависимыми опухолями молочной железы. Лечение проводилось в течение 12 недель до оперативного лечения с или без добавления ХТ. Объективные ответы на анастрозол и тамоксифен имели место у 39,5 % и 35,4 % пациентов соответственно (по данным УЗИ), а также у 50,0 % и 46,2 % пациентов

соответственно (измерения штангенциркулем). Оперативное лечение стало возможным у 83 из 202 пациентов, получавших анастрозол (41,1 %), по сравнению с 66 из 184 пациентов, получавших тамоксифен (35,9 %) ($p = 0,36$). Проведение органосохраняющего вмешательства стало возможным у 77 из 202 пациентов, получавших анастрозол (38,1 %), по сравнению с 55 из 184 пациентов, получавших тамоксифен ($p = 0,11$). У пациентов, получавших только ГТ ($n = 314$), выполнить оперативное лечение через 3 месяца стало возможным у 43,0 %, получавших анастрозол, и у 30,8 %, получавших тамоксифен ($p = 0,04$).

В российском исследовании Семиглазова В.Ф. и соавт. [146] проводилось сравнение экземестана и тамоксифена в стандартных дозировках в течение 3 месяцев НГТ у пациенток с РЭ(+) РМЖ (T1–4, N1–2, M0). Объективный ответ, оцениваемый методом пальпации, составил 76 % в группе экземестана ($n = 76$) против 40 % в группе тамоксифена ($n = 75$) ($p = 0,05$). Выполнение ОСО стало возможным в 37 % и 25 % случаев соответственно ($p = 0,05$).

Исследование ACOSOG Z1031 [59] сравнило НГТ терапию с применением экземестана, летрозола и анастрозола и продемонстрировало, что эффективность трех агентов эквивалентна. В исследование было включено 377 женщин в постменопаузе с клинической стадией II–III РЭ(+) РМЖ (6–8 баллов по Allred). Пациенты были случайным образом распределены для приема неoadъювантного экземестана (25 мг в сутки), летрозола (2,5 мг в сутки) или анастрозола (1 мг в сутки) в течение 16–18 недель. Полный клинический ответ в группе экземестана составил 21,8 %, в группе летрозола – 21,3, в группе анастрозола – 17,9 %. Частичный ответ составил 41,1 %, 53,5 % и 51,2 % в данных группах соответственно. В этом исследовании так же не отмечено различий в уровне изменения Ki67 после лечения.

В другом исследовании проведено сравнение между анастрозолом и фулвестрантом на дооперационном этапе. В исследование были включены женщины ($n = 116$) в постменопаузе с резектабельным РЭ(+)/HER2(–) РМЖ.

Пациенты были рандомизированы на получения анастрозола (1 мг в сутки) либо фульвестранта (500 мг с нагрузочной дозой в течение первого месяца, затем 500 мг каждые 4 недели) в течение 4-6 месяцев. Оценка клинического эффекта производилась методом пальпации и критериям RECIST (УЗИ, МРТ). В группе приема анастрозола ($n = 57$) клинический ответ (полный + частичный) был достигнут в 62 % случаев (95 % ДИ 49-75), в группе фулфестранта ($n = 59$) в 46 % (95 % ДИ 32-59) [100].

Данные по использованию НГТ у пациентов в пременопаузе достаточно ограничены. В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании 3 фазы STAGE [112] были включены женщины в пременопаузе с резектабельным РЭ(+)/HER2(-) РМЖ. Пациенты были рандомизированы (1:1) для лечения по схемам: гозерелин 3,6 мг/месяц плюс анастрозол 1 мг в день (+ плацебо тамоксифена), либо гозерелин 3,6 мг/месяц плюс тамоксифен 20 мг в день (+ плацебо анастрозола), в течение 24 недель до операции. В группе анастрозола ($n = 98$) достижение частичного и полного ответа (методом УЗИ) было выше - 70,4 %, чем в группе тамоксифена ($n = 99$) – 50,5 % ($p = 0,004$).

Еще один вопрос, который активно изучается, является продолжительность ГТ на дооперационном этапе. Опыт, накопленный в ходе клинических испытаний НХТ, предполагает, что подходящее время для НГТ составляет 3-6 месяцев, но точная продолжительность пока не установлена [41,149,56,112]. В нескольких исследованиях изучалась более длительная (> 6 месяцев) НГТ с целью определения оптимального объема лечения и предела максимального ответа. В исследовании было включено 120 женщин с местно-распространенным РМЖ T2–4N0–1 в постменопаузе, которые получали летрозол 2,5 мг в сутки в течение 4 месяцев (1-я группа), 8 месяцев (2-я группа), 12 месяцев (3-я группа). Первичной конечной точкой был клинический ответ (полный + частичный), который был значительно выше в 3-й группе (23/40) пациентов, 57,5 %) и 2-й группе (16/38 пациентов, 42,1 %) по сравнению с 1-й группой (5/40 пациентов, 12,5 %) ($p <$

0,001). Частота пПР также была значительно более высокой в 3-й группе (7/40 пациентов, 17,5 %), чем в 1-й (1/40 пациентов, 2,5 %) и 2-й (2/40 пациентов, 5,0 %) ($p < 0,04$) [19].

В другом исследовании, включающим 32 пациента, которые принимали летрозол 4-8 месяцев до операции и первичной конечной точкой была регрессия опухоли и выполнение ОСО. Результаты показали, что большинство пациентов достигли объективного ответа (частичного или полного) в течение первых 4 месяцев. Однако продление НХТ привело к дальнейшему преимуществу с точки зрения уменьшения объема опухоли: 67 % против 64 % через 8 и 4 месяца соответственно ($p = 0,05$) [95].

В недавнем проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 женщин в постменопаузе с РЭ(+) РМЖ (клиническая стадия $T > 2$, $N0-1$), которые получали летрозол 4 месяца (группа А), 8 месяцев (группа В) или 12 месяцев (группа С) перед операцией. Первичной конечной точкой был клинический ответ. Результаты показали, что большинство ответов (частичный + полный) наблюдалось у пациентов, которые принимали летрозол в течение 12 месяцев. ЧОО составила 95 %, 86,8 % и 45 % в группах С, В и А соответственно, а частота полных клинических ответов в данных группах составила 57,5 %, 42,1 % и 12,5 % соответственно ($p < 0,001$). ППР был достигнут у 2,5 % пациентов когорты А, у 5 % пациентов когорты В и у 17,5 % пациентов когорты С [19].

Еще в одном исследовании, оценивающем оптимальную продолжительность НГТ летрозолом (2,5 мг в сутки), которая бы позволила выполнение ОСО, предположили, что продленная терапия летрозолом в неoadъювантном режиме (7,5 месяцев), в отличие от обычного лечения в течение 4 месяцев, оптимальна для достижения максимального уменьшения объема опухоли, достаточного для выполнения органосохранного лечения. В исследование вошло 146 пациенток с ранним РЭ(+) РМЖ ($\geq cT2$), Пациенты продолжали лечение до тех пор, пока не достигали возможности проведения ОСО или отказывались от лечения по другим

причинам, или завершали 12 месячное лечение летрозолом без возможности выполнения ОСО ($n = 7$). На момент закрытия исследования 69 % пациентов (96 из 139) подходили для ОСО. Среднее время достижения опухолевого ответа, достаточного для проведения ОСО составило 7,5 месяцев (95 % ДИ 6,3–8,5 мес). При этом отмечено, что летрозол хорошо переносился пациентками, и большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести (1–2-я степень) [38].

Данный вопрос требует дальнейшего изучения, возможно пролонгирование гормонального лечения на неоадьювантном этапе у отдельной группы пациентов для достижения лучших результатов проводимого лечения.

В настоящее время все больше и больше новых препаратов оцениваются на неоадьювантном этапе лечения совместно с гормональной терапией, а именно ингибиторы CDK4/6-зависимой киназы, которые показали выраженное увеличение БРВ и ОВ совместно с гормональной терапией у пациентов с метастатическим РМЖ [63].

В рандомизированном исследовании II фазы PALLET [91] сравнивалось добавление палбоциклиба к летрозолу в неоадьювантном режиме у женщин в постменопаузе. В исследование было включено 307 пациентов. По данным результатов частота клинического ответа не отличалась между группами летрозола в комбинации с палбоциклибом и летрозола в монорежиме: 54,3 % против 49,5 % ($p = 0,20$).

В исследовании NeoPAL [45] были включены пациенты с PЭ(+)/HER2(-) РМЖ со стадиями II-III стадии, не являющихся кандидатами на ОСО. Пациенты были рандомизированы на получение ГТ ($n = 52$) в комбинации летрозола (2,5 мг ежедневно) с палбоциклибом (125 мг ежедневно, 3 недели/1 неделя перерыв) в течение 19 недель или ХТ ($n = 53$) по схеме FEC100 3 курса с интервалом 3 недели с последующим переходом на доцетаксел 100 мг/м² - 3 с интервалом 3 недели. Первичной конечной точкой стала оценка остаточной опухоли по шкале

RCB (остаточная опухолевая нагрузка) от 0 до III, где RCB-0 – пПР, RCB-I - минимальная остаточная опухоль. У 4 из 52 пациентов в группе LETPAL (7,7 %, 95 % ДИ 0,4–14,9) и у 8 пациентов из 51 в группе ХТ (15,7 %, 95 % ДИ 5,7–25,7) был достигнут ответ RCB 0-I. Показатели пПР составили 3,8 % и 5,9 % соответственно. Клинический ответ (75 %) и частота ОСО (69 %) были одинаковыми в обеих группы. Предоперационный эндокринный прогностический индекс RERI 0 баллов наблюдался у 17,6 % и 8,0 % пациентов в группах LETPAL и ХТ соответственно.

Эти данные были подтверждены в исследовании SOLTI CORALLEEN [162], в котором оценивалась эффективность комбинации рибоциклиба с летрозолом в сравнении с ХТ у женщин в постменопаузе с РЭ(+) РМЖ. Через 6 месяцев терапии частота клинических ответов составила 17,3 % в группе ХТ и 22,4 % в группе комбинированной гормональной терапии.

Другим препаратом, тестируемым в неoadъювантном режиме, стал ингибитор PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа). В исследование LORELEI [144] было включено 334 пациента, которые были случайным образом рандомизированы для получения летрозола и плацебо (n = 168) или летрозола и таселисиба (n = 166). Медиана приема составила 4,9 месяца. Исследование достигло одной из своих основных конечных точек: добавление таселисиба к летрозолу привело увеличению частоты объективных ответов: 66 (39 %) из 168 пациентов в группе плацебо против 83 (50 %) из 166 в группе таселисиба (p = 0,049).

В настоящее время идут новые исследования, которые используют ингибиторы CDK4/6, PI3K, а также ингибиторы контрольных точек в сочетании с гормональными препаратами на неoadъювантном этапе лечения, которые возможно в будущем существенно изменят подход к лечению гормон-зависимого местно-распространенного РМЖ [23].

1.7.3 Сравнение НГТ и ХТ

Так как на данный момент времени нет четкого понимания, кому же из пациентов может быть назначена НГТ, а кому ХТ, необходимы исследования, которые бы продемонстрировали преимущество одного метода лечения перед другим. К сожалению, исследований, которые на прямую сравнивают неоадьювантные варианты лечения: ГТ и ХТ при люминальном РМЖ очень мало. Одно из них – это еще одно исследование Семиглазова В.Ф. и соавт. [13] на базе ФГБУ «НМИЦ Онкологии им Н.Н. Петрова». В него было включено 239 больных РЭ(+) и/или РП(+) РМЖ (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), которые рандомизировались на получение НГТ (анастрозол 1 мг/день или эксеместан 25 мг/день в течение 3 мес, 121 больная) или ХТ (доксорубин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м², 4 цикла с перерывом в 3 нед, 118 больных). На момент включения больным не представлялось возможным выполнить ОСО. К люминальному А РМЖ были отнесены опухоли с высокой экспрессии рецепторов эстрогенов (Allred \geq 6) HER2(–), G1. К люминальному В отнесены опухоли: G2-3, РЭ(+) и/или РП(+), HER2(\pm). Большинство пациенток (133, 55,6 %) имели люминальный А подтип (70 пациенток получали ГТ на фоне ИА, 63 пациентки – ХТ (таксаны + антрациклины). люминальный В HER2(–) идентифицирован у 75 (31,4 %) пациенток, 37 из них получили ГТ, 38 – ХТ. Люминальный В HER2(+) идентифицирован у 31 (13 %) пациентки, 14 из них получали ГТ, 17 – ХТ (без анти-HER2 таргетной терапии). Исследование показало тенденцию к улучшению показателей 10-летней БРВ при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших ГТ, в сравнении с ХТ (72,8 % против 53,9 %, $p = 0,062$). Не выявлено достоверных отличий в БРВ в группе с люминальным В подтипом (41 % против 40,0 %). При высоком уровне экспрессии РЭ (≥ 6 Allred) наблюдалась тенденция к более частому получению полных клинических ответов (70 % против 60 %) и более частому выполнению ОСО (43 % против 24 %) в группе больных,

получавших НГТ, по сравнению с получавшими НХТ. Таким образом, можно сделать вывод, что ГТ у отобранной группы пациенток (с высоким уровнем экспрессии рецепторов), может быть не менее эффективна, чем ХТ.

В исследование NEOCENT [125] были включены женщины с резектабельным РМЖ (размер первичной опухоли > 2 см) в постменопаузе (медиана возраста составила 59,8) с высокой экспрессией РЭ (≥ 6 Allred), $n = 44$. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения либо НХТ ($n = 22$) по схеме FEC 6 циклов (5-фторурацил 500 мг/м^2 , эпирубицин 100 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 , курс каждые 3 недели) либо НГТ ($n = 22$) летрозолом $2,5 \text{ мг}$ в сутки течение 18-23 недель. Объективный ответ (полный + частичный, оцененный радиологическими методами) был одинаковым между двумя группами: у 12 пациентов в группе ХТ (95 % ДИ 32,2–75,6) по сравнению с 13 пациентами, получавшими летрозол (95 % ДИ 36,4–79,3).

Эти данные были подтверждены в систематическом обзоре и мета-анализе, включающий 20 исследований и 3490 пациентов, которые не показали существенных различий между ГТ и ХТ с точки зрения частоты как клинических ($p = 0,85$, $n = 378$), так и радиологических ответов ($p = 0,12$, $n = 378$), а так же частотой выполнения ОСО ($p = 0,07$, $n = 334$). При этом отмечена существенно большая токсичность на фоне НХТ [154].

К сожалению, лишь немногие исследования сравнивают НХТ и НГТ с точки зрения отдаленных результатов. В ходе ретроспективного анализа было оценено 140 пациентов, получавших на неадекватном этапе или НГТ ($n = 57$, 40,7 %) или НХТ ($n = 83$, 59,3 %). Пациенты получали ГТ до максимального клинического ответа. Примерно 50 % пациентов, проходивших курс ХТ, получали комбинацию антрациклинов, таксанов и платины. Средний возраст составил 59,5 лет. Распределение по стадиям: I стадия - 2,2 %, II стадия - 26,8 %, III стадия - 71 %. У одного пациента (1,8 %) в группе НГТ и у 7 (8,4 %) в группе НХТ был достигнут полный пПР ($p = 0,142$). Средний срок наблюдения составил 48,1 месяца. Не

отмечено различий в отношении развития локальных рецидивов (НГТ 4,1 % против НХТ 4,0 %, $p = 0,87$) и риска отдаленного метастазирования (НГТ 21,0 % против НХТ 26,8 %, $p = 0,98$) в двух группах не отмечено [170].

Одно из самых крупных исследований с летрозолом в качестве неоадьювантного лечения показало хорошие клинические результаты у пациентов с дольковым РМЖ со стадиями заболевания cT1–4c, cN1–3. Из 5942 пациентов 855 получили НГТ и 5087 НХТ. В группе ГТ пациенты были старше (70 против 54 лет) и имели больше сопутствующих заболеваний (21,1 % против 11,5 %), более низкие стадии (cT3–4: 44,2 % против 51,0 %), более низкие показатели выполнения мастэктомии (72,5 % против 82,2 %), но более высокую частоту выполнения лампэктомии (27,5 % против 17,8 %, во всех случаях $p < 0,001$). И поскольку только 72 (8,4 %) из 855 пациентов, получавших НГТ, были моложе 50 лет, было проведено сравнение НХТ и НЭТ у пациентов данной возрастной группы. По сравнению с женщинами, получавшими НХТ ($n = 1892$), у получавших НГТ в возрасте < 50 было больше случаев заболевания со стадией T3 и меньше со стадией T4 (cT3: 47,2 % в группе НГТ против 43,0 % в группе НХТ; cT4: 1,4 % в группе НГТ против 8,9 % в группе НХТ, $p = 0,002$), так и после проведенного лечения (урT3: 27,8 % в группе НГТ против 13,2 % в группе НХТ $p < 0,001$). У молодых пациенток, получивших НГТ, также были более высокие показатели выполнения мастэктомии (94,4 % против 85 %, $p = 0,03$) и более низкие показатели проведения последующей лучевой терапии после радикального лечения (PMRT, 64,7 % против 81,2 %, $p < 0,001$) по сравнению с молодыми пациентками, получивших НХТ. Не было существенной разницы в сопутствующей патологии между этими группами ($p = 0,08$). Частота выполнения ОСО выше при НХТ и составила 57,9 % (95 % ДИ 55,2–60,5 %), для НГТ - 36 % (95 % ДИ 27,4–44,6 %). Статистическая значимость выполнения ОСО: $p < 0,001$ (до корректировки данных). После коорректировки данных не выявлено различий в показателях ОВ между НГТ и НХТ (82,1 % против 78,5 %, $p = 0,10$) [158].

На основании данных исследований можно сделать вывод, что ГТ у определенной группы пациентов показывает схожие результаты с ХТ, обладая при этом лучшим профилем безопасности и токсичности, а также возможностью лечения в амбулаторном режиме.

1.7.4 Современные взгляды на лечение

Системная терапия РМЖ за последнее время претерпела ряд изменений, в том числе для люминального HER2(-) местно-распространённого рака. Ранее НГТ использовалась ограниченно и с большой осторожностью со стороны врачей, что обусловлено опасениями по поводу прогрессирования заболевания, неясного прогноза результатов лечения и достижения резектабельного состояния, а также ограниченными данными об оптимальной продолжительности лечения, выборе тактики адъювантной терапии и определением идеальной популяции пациентов с точки зрения возраста, менопаузального статуса и результатов ИГХ исследований. Однако в настоящее время формируется понимание того, что к лечению данного подхода надо подходить дифференцированно с учетом его гетерогенности. В последние годы интерес к НГТ стал возрастать. Возможно, это связано с исследованиями по раннему люминальному HER2(-) РМЖ, результаты которых показали, что при опухолях с низким/промежуточным риском рецидива, согласно генетическим тестам MammaPrint и Oncotype DX (в том числе и при N+) добавление АДХТ к ГТ не приводит к улучшению показателей выживаемости. Предпринимаются попытки назначения тех или иных вариантов неoadъювантной терапии с учетом генетического риска.

Так, в многоцентровом исследовании H.D. Bear и соавт. [29] было включено 64 пациента со стадиями опухолевого процесса T2-3N0-1. Авторы использовали анализ Oncotype DX для выбора неoadъювантной терапии рака молочной железы. Пациенты были рандомизированы на 4 группы в зависимости от показателя риска

рецидива (RS). Группа А ($RS < 11$, $n = 12$): все пациенты этой группы получали НГТ перед операцией. Группа В ($RS 11-25$, $n = 18$): пациенты были рандомизированы на получение НГТ либо НХТ. Группа С ($RS 11-25$, $n = 11$): все пациенты этой группы получили НХТ. Группа D ($RS \geq 26$, $n = 14$): все пациенты этой группы также получили НХТ. В исследовании оценивалось 5 параметров: клинически полный ответ (доля пациентов, у которых опухоль полностью исчезла после лечения), клинически частичный ответ (доля пациентов, у которых опухоль уменьшилась), общий клинический ответ (сумма пациентов с полным и частичным ответом), пПР, выполнение ОСО.

Группы А и D показали высокие клинические ответы: 83,3 % и 92,9 % соответственно. Пациенты в группе В, где проводилась НГТ при среднем уровне RS (11–25), имели самый низкий уровень клинического ответа (50 %), однако выполнение ОСО удалось достичь в 72,2 %.

Пациенты в группе С, также с RS 11–25, но проходившие НХТ, показали лучший клинический ответ (72,7 %) по сравнению с группой В, но частота ОСО была ниже - 63,6 %.

Наибольший процент пПР наблюдался в группе D, где RS был 26 или выше, и все пациенты получали НХТ: 21,4 % (полный регресс в первичной опухолевой ткани и 14,3 % с включением в анализ лимфоузлов). При этом в группе С не удалось ни в одном случае добиться пПР. В группе А и В – частота пПР (только в первичной опухолевой ткани): 8,3 % и 6 %, соответственно. Независимо от типа лечения, более 70 % пациентов в группах А и В, а также около 60 % в группах С и D удалось выполнить ОСО.

Эти данные были подтверждены еще в одном исследовании, опубликованного другими авторами с аналогичным дизайном и показали схожие результаты по клиническим ответам для РЭ(+) HER2(-) РМЖ. В исследование были включены опухоли со стадиями процесса T1c-3, cN0-3, cM0. В группе А (низкий RS < 18 , $n = 21$) удалось достичь пПР у 1 пациентки (4,8 %). Группы В и

C (промежуточный RS 18–25, n = 71): ни у одной пациентки не был достигнут пПР (0 %). Группа D (высокий RS \geq 26, n = 37): пПР наблюдался у 7 пациенток (18,9 %) [157].

Проведённые исследования подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к выбору тактики неоадьювантной лекарственной терапии при люминальном раке. Однако, труднодоступность генетических тестов, длительность их проведения диктует необходимость более простых инструментов для широкого использования на практике. Кроме того, с учетом противоречивости данных о предиктивной и прогностической значимости различных маркеров и шкал требуется их комплексная оценка при проведении того или иного варианта лечения.

Наше исследование направлено на изучение персонализированного подхода в выборе тактики неоадьювантной лекарственной терапии при местно-распространенном люминальном HER2(-) подтипе. Это позволит выделить группы пациентов, которым ХТ принесёт наибольшую пользу, и тех, кому будет достаточно менее токсичной гормональной терапии.

ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Процедуры, проводимые в рамках исследования

Критериями включения в исследование являлись:

1. ECOG 0-1.
2. Возраст > 18 лет.
3. Впервые выявленный местно-распространенный РМЖ (стадии T2-4 и/или N2-3M0); наличие морфологического подтверждения диагноза.
4. Положительные уровни экспрессии РЭ (≥ 5 баллов по Allred) и/или РП, отрицательный HER2 статус.
5. Отсутствие серьезной сопутствующей патологии.
6. Подписанное информированное согласие.
7. Лабораторные показатели, позволяющие проведение ХТ (в случае ее проведения): абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,500 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; концентрация гемоглобина > 90 г/л; концентрация креатинина в плазме крови $\leq 1,5$ выше границы нормы (ВГН); активность АЛТ/АСТ в плазме крови < 2,5 ВГН; активность ЩФ в плазме крови < 5 ВГН; концентрация общего билирубина < 1,5 ВГН

Критериями исключения являлись:

1. Участие в каких-либо клинических исследованиях и/или проведение другого экспериментального лечения.
2. Наличие отдаленных метастазов.
3. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей проведению ХТ, включая, но не ограничиваясь: клинически значимые сердечно-сосудистые или церебро-васкулярные заболевания в течение последних 6 месяцев, такие как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия,

значимые нарушения ритма сердца, тяжелая сердечная недостаточность, инсульт или неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, острые инфекционные заболевания.

4. Отклонения лабораторных показателей крови, выходящее за пределы вышеуказанных значений.

5. Наличие исходной периферической полинейропатии 2 степени и выше (при планировании лечения паклитакселом).

6. Наличие реакций гиперчувствительности к используемым препаратам (доксорубин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, филграстим, летрозол, анастразол), или любым компонентам, входящим в состав препаратов.

7. Наличие другого синхронного злокачественного новообразования, требующего приоритетного начала специфической терапии, а также любой случай синхронного/метахронного неизлечимого опухолевого процесса.

8. Беременность и период грудного вскармливания.

9. Наркомания и алкоголизм, а также другие острые и хронические заболевания, которые, по мнению лечащего врача, могут оказывать влияние на общее состояние пациента в период проведения протокола, прогноз течения заболевания, а также на результаты любых, предусмотренных протоколом, лабораторных и инструментальных исследований.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функционального статуса внутренних органов. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография совместно с УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, сцинтиграфия костей (при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета).

У всех пациентов до начала лечения выполнялась core-биопсия первичной

опухоли или метастатических лимфоузлов с гистологическим и ИГХ исследованием. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ, РП, РА, HER2 и Ki67. Оценка рецепторного статуса проведена по методу Allred. Итоговый показатель по каждому рецептору представляет собой сумму баллов, полученных при определении доли окрашенных ядер клеток и интенсивности их окрашивания: уровень экспрессии 0–2 балла соответствует негативному значению, 3–4 балла — слабopоложительному, 5–6 баллов — умеренному и 7–8 баллов — выраженному. Оценено процентное ядерное окрашивание РЭ и РА. Расчет соотношения РЭ/РА был проведен сравнением процентного ядерного окрашивания РЭ и РА, выполненных методом ИГХ.

Выраженность лимфоидной инфильтрации оценивалась по содержанию ИОЛ в гистологическом препарате первичной опухоли (материал core-биопсии) и резидуальной опухоли. Для оценки использовались срезы толщиной 4-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. В материале определялся уровень лимфоцитарной инфильтрации опухолевой стромы (отношение площади опухолевой стромы, инфильтрированной лимфоцитами, к общей площади опухолевой стромы инвазивного компонента опухоли в поле зрения). Степень лимфоцитарной инфильтрации оценивалась согласно рекомендациям международной рабочей группы по исследованию ИОЛ [143]. Количество митозов оценивалось на 1 мм². Для оценки использовались срезы толщиной 4-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином.

Кроме того, в план обследования включались общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, оценка функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ).

Анализ крови на наличие мутаций генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM проводился при наличии одного из следующих факторов: РМЖ в возрасте ≤ 50 лет; РМЖ с тройным негативным фенотипом в любом возрасте; второй (синхронный или метакронный) РМЖ в любом возрасте; первично

множественный рак; РМЖ у мужчин в любом возрасте; отягощенный семейный анамнез: наличие у кровных родственников 1–2 степени родства в возрасте ≤ 50 лет РМЖ, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, РМЖ у женщины; наличие у кровных родственников герминальных мутаций BRCA1/2 [16].

Анализ мутационного статуса BRCA1/2, CHEK2 производился методом ПЦР ДНК лимфоцитов периферической крови с определением локусов, характерных для славянской популяции (BRCA1 – 5382insC, 185delAG, T300G, 4153delAA, 3875delA, 3819del5, C61G, 2080delA; BRCA2 – 6174delT; CHEK2 – 1100delC и IVS2+1G > A). Секвенирование BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2 выполнялось только при отягощенном наследственном анамнезе.

Пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от потенциальной гормоночувствительности (группы 1, 2 и 3).

В 1-ю группу включались пациенты с высокой экспрессией РЭ и РП (7-8 баллов) и индексом пролиферации Ki67 < 30 %, Grade 1-2. Лечение включало проведение НГТ ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки, внутрь либо анастрозол 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.

В случае положительного ответа на НГТ, лечение было продолжено до достижения резектабельного состояния (4-8 месяцев).

При прогрессировании или отсутствии достаточного эффекта (недостижение резектабельного состояния) на фоне НГТ пациентке была назначена ХТ на усмотрение лечащего врача.

Во 2-ю группу были включены пациенты с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) + индекс пролиферации Ki67 ≥ 30 % или низкий уровень экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов) + Ki67 < 30 % Grade 1-2. Включенным пациенткам проведено лечение по

одной из ниже указанных схем:

1. Проведение НГТ ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки, внутрь либо анастрозол 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 по схеме 4 цикла АС (доскорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) или ЕС (эпирубицин 90–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 3 недели с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м² или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м².

При прогрессировании или отсутствии достаточного эффекта (недостижение резектабельного состояния) на фоне НГТ пациентке была назначена ХТ на усмотрение лечащего врача. При прогрессировании на фоне НХТ была назначена ГТ согласно менопаузальному статусу.

В 3-ю группу вошли пациенты с низким уровнем экспрессии РЭ и РП ((РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов) + Ki67 ≥ 30 % или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. Пациентам была проведена НХТ по схеме 4 цикла АС доскорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) или ЕС (эпирубицин 90–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) в дозоинтенсивном режиме (каждые 14 дней) с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м² раз в 3 недели/ 4 циклами паклитаксела 175 мг/м² раз в 2 недели/ 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м² (+/-карбоплатин АУС 2). Первичная профилактика нейтропении на фоне дозоинтенсивного режима проводилась с помощью г-КСФ: филграстим в дозе 5 мкг/кг п/к через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов минимум в течение 5 дней или до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира.

Перед началом каждого курса ХТ выполнялся контроль показателей крови. Очередной курс ХТ проводился при АЧН ≥ 1,500 × 10⁹/л; тромбоцитов ≥ 100 ×

10⁹/л. При содержании нейтрофилов и тромбоцитов ниже указанных значений очередной курс ХТ откладывался до восстановления показателей.

Сопроводительная (в том числе антиэментогенная) и профилактическая терапия г-КСФ, а также симптоматическая терапия в случае развития нежелательных явлений проводилась в соответствии с клиническими рекомендациям.

В случае развития гематологической и/или негематологической токсичности (дозолимитирующая токсичность), препятствующей проведению лечения, проводилась редукция доз препаратов (согласно инструкции к данным препаратам).

Первичными конечными точками исследования являлись: для 1-й группы: перевод в резектабельного состояния > 80 % пациентов; во 2-й группе – снижение индекса Ki67 на ≥ 50 %; в 3-й группе – увеличение пПР с 15 % до 30 %.

Вторичной конечной точкой являлась оценка БРВ и ОВ в исследуемых группах пациентов.

Кроме этого, произведен анализ предикторов эффективности НГТ и НХТ, включающих уровень экспрессии РЭ, РП, РА, соотношения РА/РЭ, динамику индекса пролиферации Ki67, оценку прогностического индекса PERI, шкалу CPS-EG, выраженность лимфоидной инфильтрации, количество митозов в первичной и резидуальной опухоли.

Клиническая оценка эффекта терапии (осмотр, пальпация) проводилась перед началом каждого курса НХТ и на консультативном приеме в случае НГТ каждые 1,5-2 месяца. После 4-го курса НХТ или каждые 2-3 месяца приема НГТ выполнялась инструментальная оценка эффекта с помощью маммографии + УЗИ молочных желез и регионарных зон. По окончании НГТ/НХТ (перед хирургическим лечением) выполнялись маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, по

показаниям – консультация кардиолога).

Оценка клинического эффекта после неoadьювантной терапии проводилась по аналогии с критериями RECIST 1.1. Критериями ответа на противоопухолевое лечение являются следующие:

1. Полный ответ – полный регресс всех проявлений заболевания, подтвержденный теми же методами исследования, которыми эти изменения были выявлены.
2. Частичный ответ – уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50 % от исходных.
3. Стабилизация – уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 % от исходных размеров.
4. Прогрессирование – увеличение размеров опухолевых проявлений более чем на 25 % от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения.

В течение 3-5 недель после завершения НГТ/НХТ выполнялось хирургическое вмешательство, объем которого выбирался индивидуально с учетом клиничко-anamнестических особенностей пациентов и их предпочтений.

Критериями нерезектабельности после проведения НГТ или НХТ являлись: отечность более 50 % кожи молочной железы или переход на грудную стенку, конгломерат лимфоузлов в подмышечной или подключичной области, метастазы в надключичных лимфатических узлах. Во всех остальных случаях пациентки признавались резектабельными.

После хирургического вмешательства выполнялась оценка степени патоморфологической регрессии по системе RCB [155].

При RCBII-III степени и наличие достаточного материала при RCB I степени проводилось определение тех же факторов, что и в первичной опухоли: ИОЛ, количества митозов и ИГХ-исследование резидуальной опухоли с определением РЭ, РП, HER2, Ki67.

Оценка прогностического индекса REPI, используемого для пациентов, получавших НГТ, произведена на основе статусов четырех факторов: уpT, уpN, РЭ в остаточной опухоли и Ki67 (Таблица 3). На основании чего индекс REPI был разделен на три группы риска: низкий (0 баллов), умеренный (1-3 балла) и высокий (≥ 4 баллов).

Проведена оценка прогноза по шкале CPS + EG на основе стадии заболевания и опухолевых маркеров: РЭ и степень дифференцировки G3 (Таблица 4).

Адьювантная ГТ назначалась согласно менопаузальному статусу тамоксифеном или ИА в сочетании или без овариальной супрессии. Адьювантная терапия CDK4/6 ингибиторами не проводилась.

АДХТ, в случае отсутствия ее проведения на дооперационном этапе, проводилась по показаниям. В качестве АДХТ использовались режимы DC (доцетаксел 75 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , 4-6 циклов) или AC (доскорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2), AC (доскорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2) или EC (эпирубицин $90\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ + циклофосфамид 600 мг/м^2) с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м^2 или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м^2 .

В течение 4-6 недель после хирургического вмешательства или после окончания АДХТ всем пациентам была рекомендована адьювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в соответствии с первичной распространенностью опухолевого процесса (СОД 50 Гр, РОД 2 Гр). Допускалось совместное проведение адьювантной ДЛТ и адьювантной ГТ.

Все пациентки наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 месяцев в течение 1-го года, 1 раз в 6 месяцев в течение последующих 2-3 лет наблюдения, 1 раз в год в течение 4-5 годов наблюдения. Объем планового визита включал в себя: осмотр молочных желез и послеоперационных рубцов, маммография (1 раз в год), УЗИ послеоперационного рубца, регионарных зон, брюшной полости, рентгенография

органов грудной клетки (1 раз в 6 месяцев), сцинтиграфия скелета по показаниям.

2.2 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 ($\alpha = 0,05$) 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 рандомизированы на две подгруппы: НГТ и НХТ. В каждую группу на первом этапе необходимо включение 10 человек, если у 3 отмечалось снижение индекса Ki67 на $\geq 50\%$, то исследование продолжалось, до включения в общей сложности 28 в каждую группу, так чтобы у 15 человек был достигнут желаемый ответ.

В 3-й группе проведено нерандамизированное исследование, целью которого было увеличение частоты пПР с 15% до 30% при проведении дозоинтенсивной НХТ по сравнению со стандартной (исторический контроль). При заданном уровне ошибки 1 рода ($\alpha = 0,05$) и ошибки 2 рода ($\beta = 0,2$) в исследование необходимо было включить 48 пациентов для получения достоверных результатов. Мощность исследования составит 80% .

Время до прогрессирования рассчитывалось от даты начала НГТ или даты первого курса НХТ до даты прогрессирования/смерти либо даты последнего контакта с пациенткой. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала НГТ или даты первого курса НХТ до даты последнего контакта/смерти. Для выбывших из-под наблюдения пациентов данный показатель оценивался по дате последнего визита. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом

Каплана-Мейера и сравнивалась с помощью лог-ранг теста.

Сравнение количественных переменных в группах сравнения проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

Для статистического сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера. Корреляционные связи между количественными и ранговыми переменными оценивались с помощью непараметрического критерия Спирмена, между номинальными переменным – с помощью критерия τ_c Кендалла.

Для изучения влияния изучаемых факторов на наблюдаемые исходы заболевания использовались методы многомерной статистики, как позволяющие изолированно оценить влияние на исход каждого рассматриваемого фактора с учетом их взаимного влияния между собой и дисбаланса сравниваемых групп по своим характеристикам.

Для проведения однофакторного анализа влияния факторов на достижение определенного события использовался метод логистической регрессии. Во всех случаях применялся 95 % доверительный интервал и двусторонний P.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения ГИС INTEGR0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов

В наше исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, были включены больные местно-распространенным люминальным HER2(-) РМЖ (стадии T2-4 и/или N2-3M0), получавших лечение в период с 2011 по 2023 гг. Они были разделены на 3 группы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki67 и, как следствие, потенциальной гормоно- и химиочувствительности. В первую группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) и низким уровнем Ki67 (< 30 %), все они получали НГТ. Вторую группу составили больные, не подходящие под критерии 1-й и 3-й групп (высокий уровень экспрессии РЭ и РП (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 %). Больные второй группы получали либо НГТ, либо НХТ. В третью группу были включены больные с низким уровнем рецепторов (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) в этой группе все больные получали дозоуплотненные режимы НХТ. Всего в исследование было включено 184 пациента.

3.2 Группа 1: характеристика пациентов, результаты, обсуждение

В 1-ю группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) и низким уровнем Ki67 (< 30 %), которые получали на предоперационном этапе НГТ тамоксифеном или ИА +/- гозерелин в стандартных для каждого препарата дозах в течение 4-10 месяцев, медиана длительности НГТ составила 6

месяцев. Из 60 включенных пациентов 59 составили лица женского пола, 1 - мужского. Первичной конечной точкой нашей работы был перевод в резектабельное состояние > 80 % пациентов.

3.2.1 Характеристика пациентов

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 5. Медиана возраста включенных пациентов составила 57 лет, самой молодой пациентке на момент начала терапии было 30 лет, самой возрастной 82 года. 63,3 % (38/60) составили пациентки в менопаузе, 35 % (21/60) – пременопауза и 1,7 % (1/60) - пациент мужского пола. 95 % больных имели стадию опухолевого процесса III, с распределением IIIA - 10 (16,6 %), IIIB - 39 (65,0 %), IIIC - 8 (13,4 %). 5 % (3/60) были с IIВ стадией опухолевого процесса. Большинство пациентов имели стадию cT4 – 47/60 (78,4 %). Поражение лимфатических узлов отмечено у 40/60 (66,7 %) пациентов. Основным гистологическим подтипом был инвазивный рак неспецифического типа – 46 (76,7 %), дольковый рак отмечен у 11 пациентов (18,3 %), муцинозный рак – у 3 (5,0 %). Все опухоли были 1-2-й степени злокачественности (G1 – 5 (8,3 %), G2 – 55 (91,7 %)) и с высокой экспрессией РЭ и РП (7-8 баллов) и индексом пролиферации Ki67 < 30 %. Медиана Ki67 составила 20 %, диапазон от 3 до 29 %. Экспрессия РА было определена у 30 пациентов и составила 7-8 баллов у 90 %, 3-6 баллов у 5 %. У всех этих пациентов соотношение РА/РЭ составило < 2. ИОЛ от 5 до 20 % отмечалась у 21/60 пациента (35,0 %), у 39/60 больных (65,0 %) - < 5 %. Количество митозов на мм² было определено у 43 пациентов, медиана уровня составила 1 мм² (0-2), митозы отсутствовали у 9 (20,9 %) пациентов, 1 митоз на мм² у 25 (58,1 %) пациентов, 2 митоза на мм² у 9 (20,9 %). Клинически значимые мутации были выявлены у 2/29 пациентов (BRCA2 c.64826485delACAA и BRCA2 c11114 A > C).

Таблица 5 – Характеристика пациентов 1-й группы

Характеристики	Количество больных (%) n = 60
Возраст, медиана	57 лет (30-82)
Менопауза	38 (63,3 %)
Пременопауза	21(35,0 %)
Мужской пол	1 (1,7 %)
Стадия	
IB	3 (5,0 %)
IIA	10 (16,6 %)
IIIB	39 (65,0 %)
IIIC	8 (13,4 %)
Характеристика первичной опухоли:	
T2	8 (13,3 %)
T3	5 (8,3 %)
T4	47 (78,4 %)
Характеристика регионарных лимфоузлов:	
N0	20 (33,3 %)
N1	20 (33,3 %)
N2	12 (20,0 %)
N3	8 (13,4 %)
РЭ, РП	
7-8 баллов	60 (100 %)
РА (n = 30)	
≥ 90 %	10/30 (33,3 %)
< 90 %	20/30 (66,6 %)

РА/РЭ	
< 2	30 (100 %)
Степень злокачественности (G):	
1	5 (8,3 %)
2	55 (91,7 %)
Кi67, медиана	20 (3-29)
ИОЛ:	
<5 %	39 (65,0 %)
5-20 %	21 (35,0 %)
Количество митозов на 1 мм², медиана (n = 43)	1 (0-2)
Количество митозов на 1 мм² (n = 43)	
0	9 (20,9 %)
1	25 (58,1 %)
2	9 (20,9 %)
Вариант НГТ:	
тамоксифен	9 (15,0 %)
тамоксифен + гозерелин	16 (26,7 %)
ИА	33 (55,0 %)
ИА + гозерелин	2 (3,3 %)

3.2.2 Результаты

Первичной конечной точкой в данной группе был перевод в резектабельное состояние > 80 % пациентов. Из 60 больных, включенных в исследование, резектабельного состояния удалось достичь в 96,7 % случаев (58/60). Из них

полный ответ был достигнут у 2 больных (3,3 %), стабилизация отмечена у 13 (21,7 %), частичный ответ зарегистрирован у 43 (71,7 %). Смена режима понадобилось у двух пациентов (3,3 %) - у одной пациентки было отмечено нарастание отека, у второй – увеличение размера опухолевого узла в молочной железе. Обе больные были переведены на НХТ по схеме 4 курса АС + 4 курса доцетаксела, в результате чего у обеих больных было достигнуто резектабельное состояние. Таким образом, все 60 больных были прооперированы.

Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по системе RCB, пПР на фоне НГТ не был получен. RCB I зафиксирован у 3/58 (5,2 %) больных, RCB II – у 24 (41,4 %) больных, RCB III – у 31 (53,4 %) больных. У 2 больных, переведенных на НХТ, лечебный патоморфоз соответствовал RCB II. Характеристики резидуальной опухоли представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика резидуальной опухоли, n = 58¹

Характеристики	Количество больных, n (%)	Характеристики	Количество больных, n (%)
RCB		Лимфоваскулярная инвазия	22 (36,7 %)
I	3 (5,2 %)		
II	24 (41,4 %)		
III	31 (53,4 %)		
РЭ, баллы		ИОЛ	
≤ 6	11 (18,9 %)	< 5 %	30 (51,7 %)
7-8	47 (81,1 %)	5-20 %	23 (39,7 %)
		> 20 %	5 (8,6 %)

Продолжение таблицы 6

РП, баллы		Количество	1 (0-6)
0	12 (20,7 %)	митозов на	
3-6	30 (51,7 %)	1мм²	
7-8	16 (27,6 %)		
Ki67		Количество	
медиана	8 (1-46)	митозов на 1	
< 10 % ²	28/53(52,8 %)	мм² (n = 54)	
		0	18 (33,3 %)
		1-2	26 (48,1 %)
		3-4	8 (14,8 %)
		5-6	2 (3,7 %)
pN		CPS-EG, баллы	
pN0 (включая	19 (32,8 %)	(n = 58)	
полную			
регрессию мтс в		2	17 (29,3 %)
л/узлах)		3	36 (62,1 %)
pN1	24 (41,3 %)	4	5 (8,6 %)
pN2 (4-9 л/у)	11 (19,0 %)		
pN3 (10+ л/у)	4 (6,9 %)		
Индекс PERI			
(n = 57)			
низкий	6 (10,3 %)		
умеренный	17 (29,4 %)		
высокий	35 (60,3 %)		
¹ Исключены 2 больные, переведенные на НХТ			
² В анализ включены пациенты с изначальным показателем Ki67 > 10 %			

На фоне НГТ наблюдалось значимое снижение уровня Ki67 ($p < 0,0001$). После проведенной ГТ медиана Ki67 составила 8 (1-46), при этом уровень Ki67 < 10 % отмечен более чем у половины пациентов - 28/53(52,8 %). В этот анализ были включены пациенты с изначальным уровнем Ki67 > 10 %. Динамика изменения Ki67 отражена в графике (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Изменение динамики уровня Ki67 в 1-й группе

Несмотря на то, что экспрессия РЭ осталась высокой (7-8 баллов) у большинства пациентов, отмечено значимое снижение до 6 баллов и менее у 11 (18,9 %) пациентов ($p = 0,0002$). Динамика изменения экспрессии РЭ отражена на рисунке 8.

Потеря экспрессии РП отмечена в 12 случаях (20,7 %), уровень 3-6 баллов отмечен у 30 (51,7 %) пациентов, сохранился высокий уровень у 16 (27,6 %) пациентов. Снижение РП статистически значимое ($p < 0,0001$). Динамика изменения экспрессии РП отражена на рисунке 9.

Динамика изменения экспрессии РЭ в 1-й группе

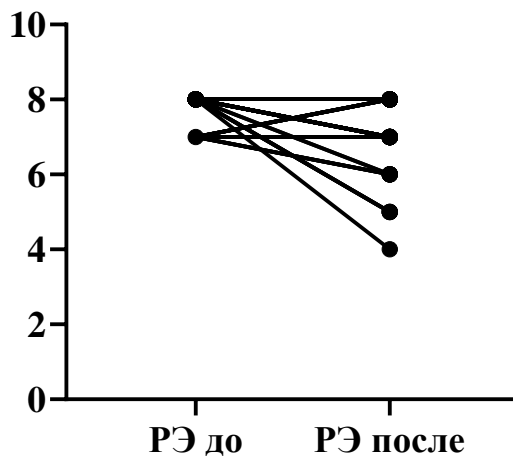


Рисунок 8 - Изменение динамики экспрессии РЭ в 1-й группе

Динамика изменения экспрессии РП в 1-й группе

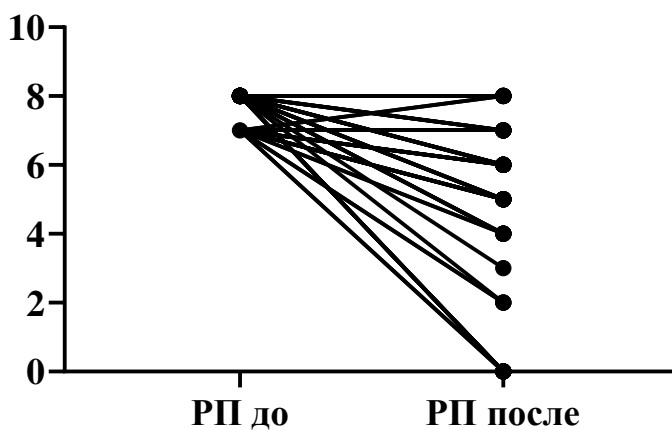


Рисунок 9 - Изменение динамики экспрессии РП в 1-й группе

Отмечено некоторое изменение уровня ИОЛ на фоне проводимой терапии. У 30 (51,7 %) пациентов уровень ИОЛ остался менее 5 %, у 5 (8,6 %) – повысился выше 20 % ($p = 0,0222$).

Митозы в резидуальной опухоли были определены у 54 пациентов, медиана

составила 1 митоз на мм², минимум 0, максимум 6. Отсутствие митозов отмечено у 18 (33,3 %) пациентов, 1-2 митоза у 26 (48,1) пациента, 3-4 у 8 (14,8) пациентов, 5-6 митозов на мм² отмечено у 2 (3,7 %). Динамика изменения количества митозов статистически не значима у пациентов данной группы (p = 0,1357).

Адьювантная ГТ проведена 100 % пациентам. Смена тамоксифена на ИА +/- гозерелин произошла у 17 из 24 пациентов (70 %). 5 из этих пациентов были в менопаузе, но на дооперационном этапе получали тамоксифен (назначение по выбору врача). Практически все пациенты (11/24) были с поражением лимфатических узлов, имели RCB-III и им всем была проведена АДХТ. В целом, АДХТ была проведена 23 пациентам из 58 (39,7 %). Режимы АДХТ: 2 курса ТС – у 1/23 больных; 4 курса АС – у 1/23 больных; 4 курса ТС – у 16/23 больных; 6 курсов ТС – у 2/23 больных; 4 курса АС + 4 курса доцетаксела – у 3/23 больных. В таблице 7 отражена характеристика пациентов, которым проводилась АДХТ.

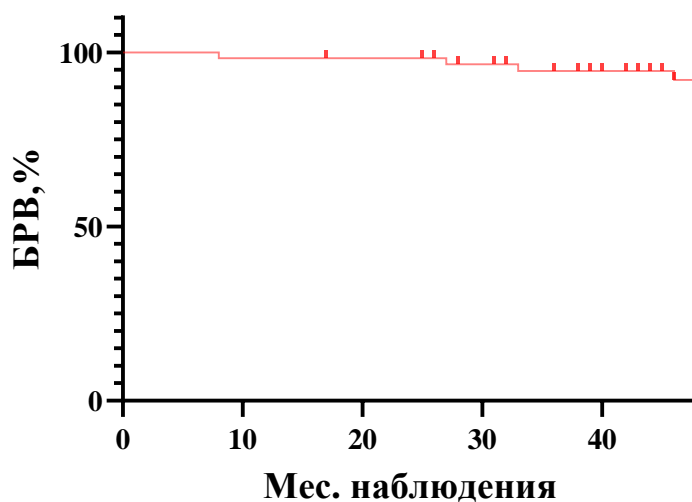
Таблица 7 – Характеристика пациентов, которым проводилась АДХТ

	Количество больных, получавших АДХТ, n (%) n = 23
Возраст, лет, медиана	53
pN	
pN0	3 (13 %)
pN1	7 (30,4 %)
pN2-3	13 (56,5 %)
RCB	
RCB I	0
RCB II	5 (21,7 %)
RCB III	18 (78,3 %)

PEPI	
0-3	4 (17,4 %)
≥ 4	19 (82,6 %)
Ki67	
< 10 %	7 (33,3 %)
≥ 10 %	14 (66,7 %)

В основном это были пациенты с более неблагоприятными характеристиками опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов, большая распространенность резидуальной опухоли (RCBII-III), индекс PEPI 3 и выше и уровень Ki67 > 10 %. Адьювантная терапия CDK4/6 ингибиторами не назначалась. Адьювантная лучевая терапия была проведена 57 пациентам (95 %).

Медиана времени наблюдения составила 50 месяцев (8-122). Прогрессирование болезни выявлено у 5/60 (8,3 %): в группе менопаузальных больных у 4 пациентов (28,5 %), в группе пременопаузальных - у 1 (2,6 %). У 2 пациентов метастазы были локализованы в костной ткани, у 1 выявлены метастазы в легких, у 2 – висцеральные метастазы. За период наблюдения умерло 3 пациента (5 %), из которых от основного заболевания умерла 1 (1,6 %). У одной пациентки смерть наступила в результате ишемического инсульта, у другой в результате несчастного случая. Медиана времени до прогрессирования составила 39,5 месяцев (8,1 – 60,8), 4-летняя БРВ – 92,1 % (Рисунок 10).

БРВ в 1-й группе**Рисунок 10** – 4-летняя БРВ больных в 1-й группе

Однофакторный анализ в отношении БРВ для 1-й группы приведен в таблице 8 (медиана времени наблюдения 50 месяцев).

Таблица 8 – Однофакторный анализ 1-й группы пациентов

Критерий	БРВ	ОР	95 % ДИ	P-value
Возраст				
Пременопауза	95,2 %			
Менопауза	84,4 %	2,664	0,519-13,68	0,2404
Характеристика первичной опухоли:				
T2- T3	89,5 %			
T4	88,8 %	0,5386	0,088-3,26	0,5644

Характеристика регионарных лимфоузлов:				
N0-N1	100 %	0,1377	0,026-0,72	0,0063
N2-N3	73,0 %			
РЭ в первичной опухоли				
8 баллов	91,2 %			
7 баллов	87,6 %	1,25	0,88-1,78	0,2103
РП в первичной опухоли				
8 баллов	90,5 %	1,18	0,83-1,67	0,3405
7 баллов	88,3 %			
РА в первичной опухоли				
≥ 90 %	100 %	0,2328	0,034-1,55	0,6213
< 90 %	78,1 %			
Кi67 в первичной опухоли				
< 10 %	100 %	0,33	0,017-6,61	0,4736
10-30 %	88,2 %			
ИОЛ в первичной опухоли				
< 5 %	95,2 %	0,38	0,525-14,76	0,3288
5-20 %	86,3 %			
Митозы в первичной опухоли				
0	80 %	2,200	0,28-17,26	0,3493
1-2	90,7 %			

RCB				
I-II	95,8 %	0,41	0,082-2,128	0,1929
III	80,3 %			
Лимфоваскуляр-ная инвазия				
Нет	94,1 %			
Есть	82,6 %	0,62	0,120-3,225	0,5550
pT				
0-1	90,6 %	2,102	0,294-14,99	0,1929
2-3	83,9 %			
pN				
pN0-pN1	93,8 %	0,3163	0,048-2,058	0,0838
pN2 - pN3	87,8 %			
РЭ в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	91,9 %	0,38	0,043-3,39	0,2788
≤ 6 баллов	83,3 %			
РП в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	100 %	0,24	0,035-1,680	0,1517
≤ 6 баллов	86,6 %			
Кi67 в резидуальной опухоли				
< 10 %	96 %	2,588	0,43-15,24	0,2931
≥ 10 %	86,2 %			

ИОЛ в резидуальной опухоли				
< 5 %	85,1 %	1,279	0,25-6,692	0,7169
≥ 5 %	91,3 %			
Митозы в резидуальной опухоли				
0	94,4 %	0,8504	0,162-4,459	0,8515
≥ 1	90 %			
Индекс PEPI				
низкий - умеренный	100 %	0,3291	0,056-1,932	0,2946
высокий (≥ 4 баллов)	87,0 %			
Шкала CPS-EG				
2	100 %	0,5147	0,081-3,256	0,4108
3-4	90,6 %			

Нами не было обнаружено статистически значимого влияния клиничко-морфологических факторов, кроме как cN ($p = 0,0063$) и пограничной значимости pN ($p = 0,0838$) на риск прогрессирования. Однако, не было отмечено случаев прогрессирования у пациентов с изначально низким уровнем Ki67 ($< 10\%$), РП 7-8 баллов в резидуальной опухоли, низким-умеренным риском PEPI, при 2 баллах шкалы CPS-EG.

При поданализе БРВ оказалось, что в подгруппе больных (только НГТ, $n = 58$), получавших АДХТ, 4-летняя БРВ составила 91,3 %, без АДХТ – 95,0 %

Единственный независимый прогностический фактор в многофакторной модели — поражение лимфоузлов (cN): N0–1 ассоциировано со снижением риска рецидива по сравнению с N2–3 (OR = 0,16, 95 % ДИ 0,03–0,89, $p = 0,036$).

Нами получены высокие показатели ОВ (Рисунок 11) для 1-й группы

пациентов с медианой наблюдения 50 месяцев (8-122), которая составила – 97,9 % (3/60). Из 3 случаев только у одно пациентки (1/60) смерть наступила в результате прогрессирования опухолевого процесса.

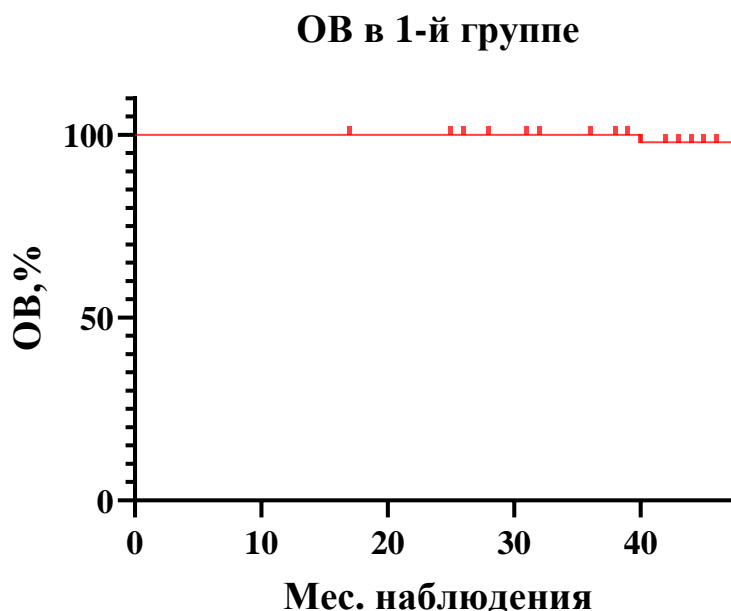


Рисунок 11 – 4-летняя ОВ для 1-й группы пациентов

3.2.3 Обсуждение

В многочисленных исследованиях была показана не меньшая эффективность НГТ по сравнению с НХТ в отношении ЧОО и частоты выполнения ОСО при люминальном HER2(–) подтипе РМЖ. И несмотря на то, что такая опция имеется и в клинических рекомендациях в реальной клинической практике врачи избегают данного подхода в лечении, либо ограничивают его назначение больным пожилого возраста с выраженной сопутствующей патологией.

В 1-ю группу нашего исследование вошли 60 больных с местно-распространенным люминальным HER2(–) РМЖ, у которых отмечалась высокая

экспрессия обоих рецепторов (7-8 баллов) и низкий уровень Ki67 ($> 30\%$), то есть больные с потенциально высокой гормоно-чувствительностью. Основную долю включенных в исследование больных составили пациентки в менопаузе – 38 (63,3 %), однако стоит отметить, что 21 пациентка (35,0 %) была в пременопаузе, а это как раз те больные, у которых в первую очередь обсуждается назначение ХТ в реальной клинической практике

Большинство больных имели выраженную распространенность опухолевого процесса на момент включения в исследование: ПИВ и ПИС стадии – 47 больных (78,4 %), отек кожи (клиническая стадия T4) был отмечен у 47 больных, а поражение лимфоузлов (критерий cN+) – у 40 больных (66,6 %). Несмотря на такую выраженную распространенность опухолевого процесса резектабельное состояние удалось достичь у 96,7 % больных.

После проведенного лечения полного пПР не удалось достичь ни у одного пациента в данной группе, что соответствует литературным данным [40,44,85]. Резидуальная опухоль класса RCB-I отмечена лишь у 3 больных, таким образом, у подавляющего большинства больных класс RCB был II-III, что подтверждает необходимость поиска других критериев для оценки эффективности НГТ.

Одним из самых сложных и нерешенных вопросов при проведении НГТ является выбор тактики адъювантной лекарственной терапии. В нашем исследовании АДХТ получили только около 40 % больных и в основном это были 4 курса ТС. Если говорить о критериях отбора больных для проведения АДХТ, то это были больные с выраженной резидуальной опухолью (pN2-3, RCB-III, PERI 3 и выше) и высоким уровнем Ki67. Этим возможно объясняется меньшее количество рецидивов заболевания в группе больных, не получавших АДХТ (прогностически более благоприятная группа) и их наличие в группе больных, получавших АДХТ (прогностически менее благоприятная группа).

Как уже отмечалось выше, недостатками исследований по НГТ является отсутствие анализа выживаемости. В данной группе медиана времени

наблюдения составила 50 месяцев (8-122), что представляется достаточным для больных с таким распространением опухолевого процесса и, как следствие, высоким риском прогрессирования. Однако, 4-летняя БРВ составила 92,1 %. И это при том, что 60 % больных не получали АДХТ. В качестве непрямого сравнения можно привести результаты исследования MonarchE [181], где пациенты с высоким риском рецидива (поражение 4 и более лимфоузлов, поражение 1-3 лимфоузлов в сочетании с T3 или G3 или Ki67 \geq 20 %) получали в дополнение к нео- или АДХТ и адъювантной ГТ 2 года терапии абемациклибом. Так, если взять больных с G2, как в нашем исследовании, 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) составила в группе абемациклиба 87,0 %, в контрольной группе 81,6 %. Справедливости ради надо отметить, что в исследовании MonarchE было больше больных с N2-3, 59,8 % против 33,4 % в нашем исследовании. Но даже если посмотреть на ВБИЗ больных только с N1 в исследовании MonarchE, она составила 88,2 % в группе абемациклиба и 84,1 % в группе контроля и это при том, что 95 % больных в исследовании получали НХТ или АДХТ.

Нами проведен комплексный анализ многочисленных клинико-морфологических и молекулярных маркеров в отношении прогноза БРВ. На основании расширенного многофакторного анализа только клинический N-статус (сN0–N1 в сравнении с сN2–N3) остается наиболее значимым независимым благоприятным прогностическим фактором (OR = 0,16, p = 0,036), что указывает на снижение риска неблагоприятного исхода у пациентов сN0–N1 по сравнению с группой более распространенного лимфогенного метастазирования (сN2–N3).

Важно отметить, что такие прогностические шкалы как PERI и CPS-EG не показали прогностическую значимость. Возможно, это связано с тем, что только 6 больных имели низкий индекс по шкале PERI и только 4 пациентки имели 4 балла по шкале CPS-EG, то есть данные шкалы не могут действительно разграничить больных на низкий и высокий риск.

Таким образом, данное исследование показало, что проведение НГТ у группы пациентов с вышеперечисленными характеристиками опухолевого процесса является эффективным методом лечения, позволяющим достичь резектабельное состояние более чем у 90 % больных, обеспечивая высокие показатели БРВ (при относительно небольшом сроке наблюдения) 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 [8].

3.3 Группа 2: характеристика пациентов, результаты, обсуждение

Во 2-ю группу было включено 75 пациентов с потенциально умеренной гормоночувствительностью. Это опухоли с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7-8 баллов) + индекс пролиферации Ki67 ≥ 30 % или низким уровнем экспрессии РЭ и/или РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов) + Ki67 < 30 %. Основной конечной точкой являлось снижение индекса пролиферации Ki67 на ≥ 50 %. Все опухоли были G1-2. Включенные пациенты получали НГТ либо НХТ. В группе НГТ (n = 39) пациенты в менопаузе получали ИА, в пременопаузе тамоксифен (+/-гозерелин) или ИА + гозерелин. В случае положительного ответа на ГТ, лечение было продолжено до достижения резектабельное состояние (4-10 месяцев), медиана приема составила 6 месяцев. В группе НХТ (n = 36) было проведено лечение по схеме 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3 недели с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м² или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м².

3.3.1 Характеристика пациентов

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 9. Медиана возраста включенных пациентов в группу НГТ составила 62 (41-78) года, в группе НХТ медиана составила 56,5 (40-69) лет. В группе НГТ большую часть составили пациенты в менопаузе 76,9 % (30/39), пациенты в пременопаузе составили 23,1 % (9/39). В группе НХТ 52,8 % пациентов (19/36) были в менопаузе и 47,2 % (17/36) в пременопаузе.

Распределение по стадиям в группе НГТ было следующим: ПВ - 2 (5,1 %), ША - 2 (5,1 %), ШВ - 30 (76,9 %), ШС - 5 (12,9 %). В группе НХТ: ПВ - 0 (0 %), ША - 9 (25,0 %), ШВ - 11 (30,6 %), ШС - 16 (44,4 %). В обеих группах большинство пациентов были с клинической стадией Т4, в группе НГТ – 35/39 (89,8 %), в группе НХТ – 20/36 (55,6 %). Поражение лимфатических узлов в группе НХТ отмечено в 100 % случаев, из них верифицированы цитологическим или гистологическим методом у 12 (30,7 %) пациентов. У остальных установка стадии cN+ была произведена по УЗИ и маммографии. В группе НГТ положительный статус N отмечен у 24/39 (61,6 %) пациентов, из них верифицированы были у 7 (29,1 %) пациентов.

В группе НГТ основным гистологическим подтипом был инвазивный рак неспецифического типа - у 26/36 (66,7 %) пациентов. Дольковый рак отмечен у 12/39 (30,8 %), у 1/39 (2,6 %) пациентки был папиллярный рак. В группе НХТ практически все пациентки были с инвазивным раком неспецифического типа - 34/36 (94,4 %), у 1/36 (2,8 %) был муцинозный рак, у 1/36 (2,8 %) дольковый.

В обеих группах все опухоли были 1-2 степени злокачественности. При этом в группе НГТ опухоли с высокой степенью дифференцировки (G) выявлено у 3/39 (7,7 %) пациентки, с умеренной G2 – 36/39 (92,3 %). В группе НХТ все пациенты имели степень дифференцировки G2 – 36 (100,0 %). Медиана Ki67 в группе НГТ составила 30,5 % (1-90), в группе НХТ – 50 % (1-90).

Таблица 9 – Характеристика пациентов 2-й группы

	НГТ, n = 39	НХТ, n = 36	P-value
Возраст, медиана	62 (41-78)	56,5 (40-69)	0,021
Менопауза	30 (76,9 %)	19 (52,8 %)	0,029
Пременопауза	9 (23,1 %)	17 (47,2 %)	
Стадия			
ПВ	2 (5,1 %)	0	
ША	2 (5,1 %)	9 (25,0 %)	
ШВ	30 (76,9 %)	11 (30,6 %)	
ШС	5 (12,9 %)	16 (44,4 %)	
Стадия, критерий T			
0-1	0	3 (8,4 %)	0,009
2	2 (5,1 %)	7 (19,4 %)	
3	2 (5,1 %)	6 (16,7 %)	
4	35 (89,8 %)	20 (55,6 %)	
Стадия, критерий N			
0	15 (38,4 %)	0	< 0,001
1	10 (25,6 %)	14 (38,9 %)	
2	9 (23,1 %)	6 (16,7 %)	
3	5 (12,9 %)	16 (44,8 %)	
Степень злокачественности (G)			
1	3 (7,7 %)	0	0,090
2	36 (92,3 %)	36 (100,0 %)	
Ki67, медиана, %	30,5 (1-90)	50 (1-90)	0,005

Продолжение таблицы 9

РЭ, баллы			
7-8	37 (94,9 %)	36 (100,0 %)	0,169
5-6	2 (5,1 %)	0	
РП, баллы			
0	3 (7,7 %)	3 (8,3 %)	0,25
3-4	5 (12,9 %)	2 (5,6 %)	
5-6	11 (28,1 %)	6 (16,7 %)	
7-8	20 (51,3 %)	25 (69,4 %)	
РА	n = 11	n = 8	
0	2 (18,2 %)	0	
3-6	2 (18,2 %)	4 (50,0 %)	
7-8	7 (63,6 %)	4 (50,0 %)	
РА			
≥ 90 %	4 (36 %)	1 (12,5 %)	
< 90 %	7 (64 %)	7 (87,5 %)	
РА/РЭ	n = 11	n = 8	
< 2	9 (81,8 %)	8 (100,0 %)	
≥ 2	2 (18,2 %)	0	
ИОЛ	n = 36	n = 25	
< 5 %	25 (69,4 %)	7 (28,0 %)	0,004
От 5 до 20 %	9 (25,0 %)	11 (44,0 %)	
≥ 20 %	2 (5,6 %)	7 (28,0 %)	
Митозы, медиана (в 1 мм²)			
	1,5 (0-4)	2 (1-6)	

Количество митозов на 1 мм² (n = 51)	n = 30	n = 21	
0	5 (16,7 %)	11 (52,4 %)	
1-2	18 (60,0 %)	6 (28,6 %)	
3-4	5 (16,7 %)	3 (14,3 %)	
5-6	2 (6,7 %)	1 (4,8 %)	
Тамоксифен	2 (5,1 %)		
Там + гозерелин	6 (15,4 %)		
ИА	30 (76,9 %)		
ИА + гозерелин	1 (2,6 %)		

Высокая экспрессия РЭ (7-8 баллов) в группе НГТ была отмечена у 27/39 (94,9 %) пациентов, низкая (5-6 баллов) у 2/39 (5,1 %). В группе НХТ высокая экспрессия РЭ отмечена у всех 36 (100,0 %) пациентов. Экспрессия РП была аналогична в обеих группах и большую часть составили пациенты с высокой экспрессией данного рецептора (7-8 баллов), в группе НГТ – 20/39 (51,3 %), в группе НХТ – 25/36 (69,4 %). Экспрессия РА было определена у 12 пациентов в группе НГТ и у 8 пациентов в группе НХТ и составила 7-8 баллов у 7 (63,6 %) и 4 (50 %), 3-6 баллов у 2 (18,2 %) и 4 (50,0 %) соответственно. У 2 (18,2 %) пациентов из группы НГТ экспрессия РА была равно 0. Процентное соотношение РА/РЭ ≥ 2 было отмечено у 2/11 (18,2 %) пациентов в группе НГТ, у всех остальных пациентов в обеих группах показатель был менее 2.

Уровень ИОЛ был определен у 61 пациента. Уровень < 5 % в группе НГТ был отмечен у 25/36 (69,4 %) пациентов, 5-20 % - у 9/36 (25,0 %), ≥ 20 % у 2/36 (5,6 %). В группе НХТ уровень < 5 % был отмечен у 7/ 25 (28,0 %), 5-20% - у 11/25 (44,0 %), ≥ 20 % - у 7/25(28,0 %)

Количество митозов на мм² было определено у 51 пациентов, медиана уровня составила 1,5 (0-4) в группе НГТ и 2 (1-6) в группе НХТ.

В группе НГТ большая часть пациентов принимала ИА - 30/39 (76,9 %), ИА совместно с гозерелином - 1/39 (2,6 %). Тамоксифен принимали 2/39 (5,1 %), тамоксифен совместно с гозерелином - 6/39 (15,4 %). Медиана продолжительности приема составила 6 месяцев, интервал от 4 до 10 месяцев.

В группе НХТ пациенты получили лечение по схеме 4 курса АС с последующими 4 курсами доцетаксела (22/36) или 12 еженедельными введениями паклитаксела (14/36).

Определение мутаций было выполнено методом ПЦР у 45 пациентов, методом NGS у - 4. Клинически значимые мутации были отмечены у 3/19 пациентов в группе НГТ (BRCA1 3819delGТААА, BRCA1 5382insC, CHEK2 IVS2+1G > A), в группе НХТ - у 1/30 пациентки (BRCA1 5382insC).

3.3.2 Общие результаты 2 группы

Из 75 включенных в исследование пациентов удалось перевести в резектабельное состояние 35/39 (89,7 %) в группе НГТ и 34/36 (94,4 %) в группе НХТ. При этом полный клинический ответ был достигнут у 1/39 пациентки в группе НГТ (2,6 %), а в группе НХТ у - 5/36 (13,9 %). Частичный клинический ответ был достигнут у преобладающего большинства пациентов, в группе НГТ - у 27/39 (69,2 %), в группе НХТ у 25/36 (69,4 %). 1 пациентка из группы НХТ была переведена на получение ГТ на предоперационном этапе в связи с недостаточным эффектом на фоне проводимой ХТ. Стабилизация была достигнута у 9/39 (23,1 %) в группе НГТ, двое из которых были переведены на НХТ в связи с невозможностью выполнения оперативного лечения. В группе ХТ стабилизация отмечена у 5/36 пациентов (13,9 %). Прогрессирование в группе НГТ отмечено у 2/39 (5,1 %) и у 1/37 (2,8 %) в группе НХТ. Все эти пациенты были переведены на

ХТ или ГТ соответственно, с достижением резектабельного состояния.

Основной конечной точкой в данной группе было снижение индекса Ki67 на ≥ 50 %. Пациенты достигшие пПР были исключены из анализа. Проведено двухстадийное исследование: в каждую группу на первом этапе было включено 10 человек, исследование было продолжено, так как у 3 отмечалось снижение индекса Ki67 на ≥ 50 %. При этом снижение Ki67 на ≥ 50 % в группе НГТ удалось достичь в 48,4 % (15/31) случаев, и в 38,1 % (8/21) случаев в группе НХТ. Медиана Ki67 резидуальной опухоли в группе НГТ составила 15 % (3-48), в группе НХТ – 20 % (1-60), снижение показателя до менее 10 % (при исходном выше 10 %) было отмечено в 12/28 (42,9 %) случаев в группе НГТ и в 10/26 (38,5 %) случаев в группе НХТ. В этот анализ были включены пациенты в том числе с достижением пПР, показатель Ki67 которых, был приравнен к уровню < 10 %. Динамика изменения Ki67 отражена в графиках (Рисунки 12, 13) для НГТ ($p = 0,045$) для НХТ ($p = 0,0001$). Для обеих групп отмечено статистически значимое снижение показателя.

Динамика изменения Ki67 в группе НГТ

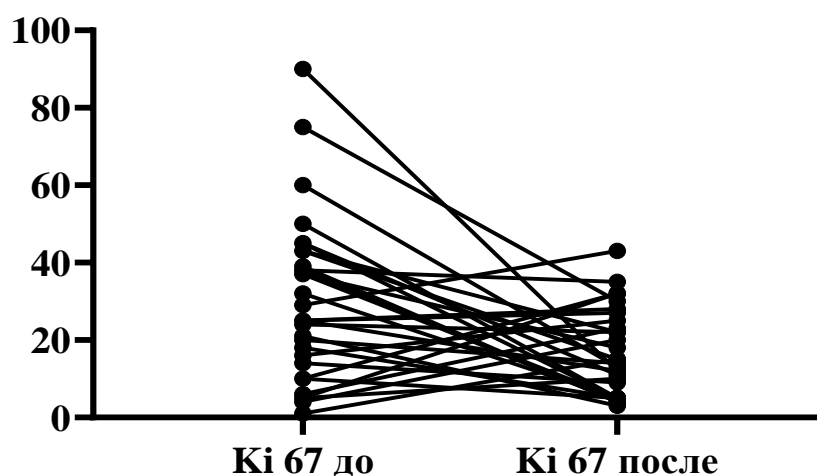


Рисунок 12 – Динамика изменения динамики уровня Ki67 в группе НГТ

Динамика изменения Ki 67 в группе НХТ

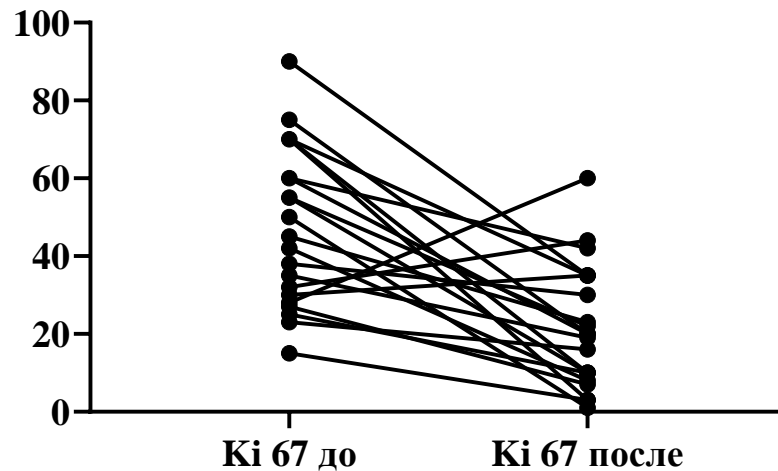


Рисунок 13 - Динамика изменения динамики уровня Ki67 в группе НХТ

Остальные характеристики резидуальной опухоли представлены в таблице 10. Полный патоморфологический удалось достичь в 5,7 % случаев (2/35) при проведении НГТ и в 14,7 % случаев (5/34) при проведении НХТ. RCB-I в 2,9 % (1/35) случаев при НГТ и в 8,8 % (3/34) при НХТ. Больше всего пациентов были с RCB-II, при проведении НГТ - в 57,1 % (20/35) случаев, при НХТ - в 47,1 % (16/34) случаев. Остальные пациенты имели RCB-III, при НГТ – 34,3 % (12/35), при НХТ – 29,4 % (10/34).

Таблица 10 – Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от неoadьювантной терапии

	НГТ, n = 35 ¹	НХТ, n = 34 ¹
RCB		
0 (пПР)	2 (5,7 %)	5 (14,7 %)
I	1 (2,9 %)	3 (8,8 %)
II	20 (57,1 %)	16 (47,1 %)
III	12 (34,3 %)	10 (29,4 %)

РЭ, баллы	n = 31	n = 23
5-6	7 (20,6 %)	2 (14,7)
≤ 6	27 (79,4 %)	19 (82,6 %)
РП, баллы	n = 31	n = 23
0	11 (32,4 %)	5 (21,7 %)
3-6	17 (50,0 %)	11 (47,8 %)
7-8	6 (17,6 %)	7 (30,4 %)
Кi67, мед., %	15 (3-48)	20 (1-60)
Снижение до < 10 %²	12/28 (42,9 %)	10/26 (38,5 %)
Снижение Кi67 на ≥ 50 %	15/31 (48,4 %)	8/21 (38,1 %)
рN	n = 35	n = 34
рN0 (включая пПР) - рN1	25 (71,4 %)	22 (64,7 %)
рN2 (4-9 л/у) - рN3 (10+ л/у)	10 (28,6 %)	12 (35,3 %)
Лимфоваскулярная инвазия	12/35 (34,3 %)	10/32 (31,3 %)
ИОЛ	n = 31	n = 23
>5 %	18 (58,1 %)	9 (39,1 %)
От 5 до 20 %	10 (32,3 %)	13 (56,5 %)
≤ 20 %	3 (9,7 %)	1 (4,3 %)
Митозы, медиана (в 1 мм²)	1 (0-5)	1 (0-3)

Продолжение таблицы 10

Количество митозов на 1 мм²	n = 30	n = 19
0	11 (36,7 %)	7 (36,8 %)
1-2	16 (53,3 %)	11 (57,9 %)
3-4	2 (6,7 %)	1 (5,3 %)
5-6	1 (3,3 %)	0
Индекс PERI	n = 31	
низкий (0 баллов)	0	
умеренный (1-3 баллов)	20 (64,5 %)	
высокий (≥ 4 баллов)	11 (35,5 %)	
CPS-EG, баллы	n = 34	n = 29
1	0	2 (6,9 %)
2	8 (23,5 %)	8 (27,6 %)
3	22 (64,7 %)	18 (62,1 %)
4	4 (11,8 %)	1 (3,4 %)
¹ Исключены больные, переведенные на НХТ или НГТ.		
² В анализ включены пациенты с изначальным показателем Ki67 > 10 %.		

Высокая экспрессия РЭ (7-8 баллов) в резидуальной опухоли осталась у большинства пациентов: в группе НГТ в 27/35 случаев (79,4 %), в группе НХТ - в 19/23 (82,6 %).

Высокий уровень экспрессии РП (7-8 баллов) отмечен в 6/34 (17,6 %) в группе НГТ и 7/23 (30,4 %) в группе НХТ. Отсутствие экспрессии РП наблюдалось 11/34 (32,4 %) в группе НГТ и в 5/23 (21,7 %) в группе НХТ. Отмечено статистическое значимое снижение уровня экспрессии РП для обеих групп: для НХТ - $p < 0,0001$ для НГТ - $p = 0,0039$ (Рисунки 14,15).

Динамика изменения экспрессии РП в группе НГТ

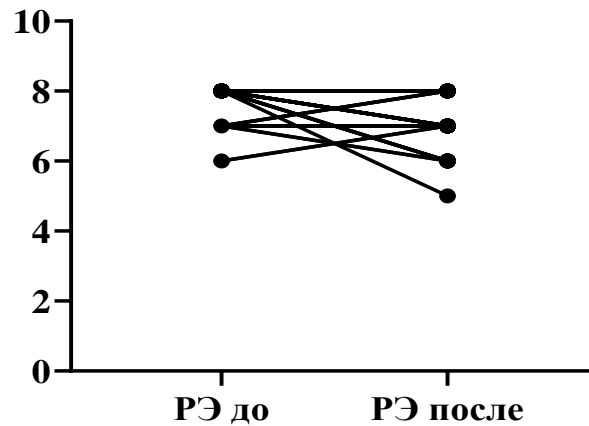


Рисунок 14 – Динамика изменения уровня экспрессии РП в группе НГТ

Динамика изменения экспрессии РП в группе НХТ

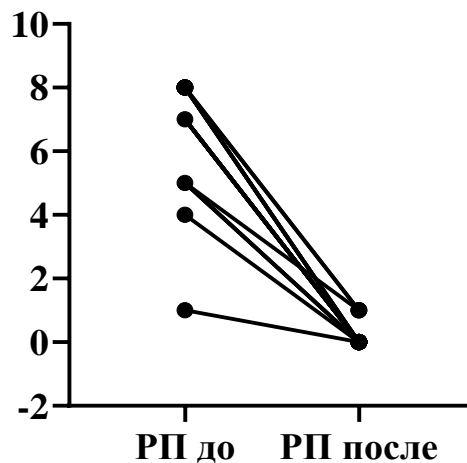


Рисунок 15 - Динамика изменения динамики уровня экспрессии РП в группе НХТ

Отсутствие поражения лимфатических узлов в группе НГТ отмечалось в 15/35 случаев (42,9 %), в группе НХТ в 4/34 (11,8 %). При этом в группе НХТ у 4/34 (11,8 %) отмечен переход из N+ в N0, при проведении НГТ у 4/35 (11,4 %). Поражение 1-3 лимфоузлов (N1) в группе НГТ составило 10/35 (28,6 %), в группе НХТ – 19/34 (55,9 %). Поражение 4-6 лимфоузлов (N2) и поражение более 7

лимфоузлов составило в группе НГТ 5/35 (14,3 %) и 5/35 (14,3 %), в группе НХТ 9/34 (26,5 %) и 2/34 (5,9 %) соответственно.

Лимфоваскулярная инвазия выявлена в 12/35 (34,3 %) случаев в группе НГТ и в 10/23 (31,3 %) в группе НХТ. Уровень ИОЛ 20 % и более в группе НГТ отмечался в 3/31 случаев (9,7 %), в группе НХТ – в 1/23 (4,3 %). Медиана митозов составила 1 в 1 мм² в обеих группах. Статистически значимого изменения динамики ИОЛ и митозов для обеих групп не выявлено.

Для группы НГТ был дополнительно посчитан индекс РЕРІ. Из анализа были исключены пациенты с пПР и отсутствием материала для выполнения ИГХ в послеоперационном материале. Умеренный (1-3 балла) индекс был отмечен в 20/31 (64,5 %) случаев, высокий (≥ 4) – в 11/31 (35,5 %). Случаев низкого индекса зарегистрировано не было.

CPS-EG был посчитан для обеих групп. Большинство пациентов имели баллы 2 и 3 в обеих группах.

Смена терапии потребовалась в 4/39 (10,2 %) случаев при проведении НГТ и 2/36 (5,5 %) при проведении НХТ. Адьювантную ГТ получили все пациенты в обеих группах. В группе НГТ смена режима произошла в 5/8 случаев с переходом на ИА + гозерелин с тамоксифена (+/- гозерелин). ДЛТ была проведена в 36/39 (92,3 %) в группе НГТ и в 34/36 (94,4 %) в группе НХТ (в подсчет вошли все пациенты вне зависимости от смены терапии).

АДХТ в группе НГТ проведена в 14/35 случаев (40,0 %). Режимы АДХТ: 4 АС – 1/14, 4 ТС - 9/14, 4 АС + 4 таксаны – 4/14. Характеристика пациентов, которым проводилась АДХТ представлена в таблице 11. Как и в 1-й группе АДХТ была проведена больным с большим распространением опухолевого процесса (pN2-3, RCВІІІ) и Ki67 > 10 %. 4-летняя БРВ при проведении АДХТ составила 92,2 %, без ее проведения – 90,2 %. Адьювантная терапия ингибиторами CDK4/6 не назначалась.

Таблица 11 – Характеристика резидуальной опухоли пациентов, которым проведена АДХТ

	Пациенты получившие АДХТ, n = 14 (%)
Возраст, мед	58,6
pN	
pN0	4 (28,5 %)
pN1	3 (21,4 %)
pN2-3	7 (50 %)
RCB	
RCB 0-I	0
RCB II	6 (42,8 %)
RCBIII	8 (57,1 %)
Ki67	
< 10 %	2 (20 %)
≥ 10 %	8 (80 %)

Медиана времени наблюдения составила 53 месяца (7-91). Для группы НГТ – 49 месяцев, для НХТ – 55 месяцев. Прогрессирование отмечено в группе НГТ у 7/39 (17,9 %), но у 4/35 (11,4 %), получавших только НГТ, трое пациентов получили на предоперационном этапе и НГТ и НХТ. В группе НХТ прогрессирование отмечено у 9/36 (25 %), все эти пациенты получали только НХТ. Сроки прогрессирования: в группе НГТ медиана составила 28 месяцев (10 – 31), в группе НХТ – 23 месяца (7 – 44). 4-летняя БРВ при медиане наблюдения 53 месяца для группы НГТ составила 86,8 %, для НХТ – 77,4 % (Рисунок 16).

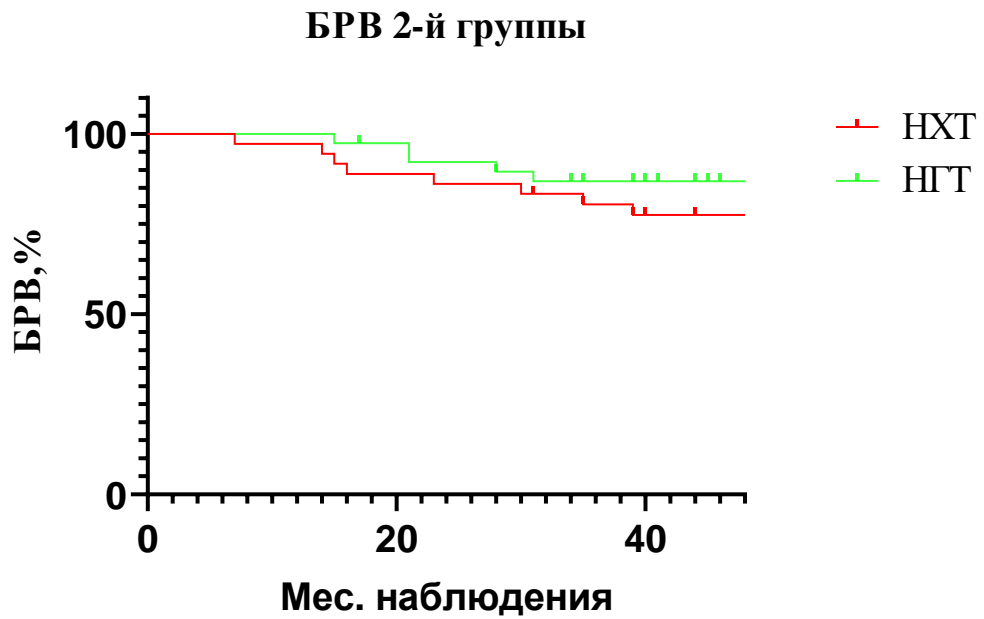


Рисунок 16 – 4-летняя БРВ во 2-й группе для НГТ и НХТ

Проведен анализ факторов, влияющих на прогрессирование отдельно для НГТ и НХТ. В таблице 12 проведен однофакторный анализ в отношении БРВ для 2-й группы пациентов, получивших НГТ

Таблица 12 – Однофакторный анализ 2-й группы пациентов, получивших НГТ

Критерий	БРВ	ОР	95 % ДИ	P-value
Возраст				
Пременопауза	83,3 %	0,72	0,38-1,37	0,312
Менопауза	92,8 %			
Характеристика первичной опухоли:				
T2-T3	100 %	1,28	0,59-2,78	0,528
T4	90,5 %			

Характеристика регионарных лимфоузлов:				
N0-N1	95 %	1,41	0,71-2,80	0,327
N2-N3	85,1 %			
ИРНТ	91,7 %	1,05	0,49-2,24	0,901
Дольковый	88,9 %			
РЭ в первичной опухоли				
8 баллов	86,3 %	4,910	0,64-37,41	0,1246
7-6 баллов	100 %			
РП в первичной опухоли				
7-8 баллов	94,1 %	1,107	0,15-7,87	0,9193
≤ 6 баллов	88,2 %			
РА в первичной опухоли				
≥ 90 %	100 %	0,1979	0,01-3,43	0,2673
< 90 %	71,4 %			
Кi67 в первичной опухоли				
< 30 %	94 %	1,03	0,49-2,18	0,935
≥ 30 %	88,2 %			

Продолжение таблицы 12

ИОЛ в первичной опухоли				
< 5 %	90 %	1,279	0,150-10,88	0,8304
≥ 5 %				
Митозы в первичной опухоли				
0	100 %	0,2889	0,021-3,81	0,3457
1-4	83,4 %			
RCB				
0-I	100 %	1,21	0,48-3,03	0,689
II-III	90,6 %			
Лимфоваскуляр-ная инвазия				
Нет	95,4 %	1,21	0,48-3,03	0,689
Есть	83,3 %			
pT				
pT0-1	100 %	1,43	0,54-3,78	0,472
pT2	92,8 %			
pN				
pN0- pN1	88,7 %	0,5450	0,106-2,78	0,2920
pN2- pN3	81,8 %			
РЭ в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	92,5 %	0,4115	0,049-3,45	0,1148
≤ 6 баллов	71,4 %			

РП в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	100 %	1,42	0,56-3,62	0,460
≤ 6 баллов	92,1 %			
Снижение Ki67				
≥ 50 %	92,8 %	0,84	0,47-1,49	0,553
< 50 %	93,7 %			
Ki67 в резидуальной опухоли				
< 10 %	100 %	1,40	0,48-4,07	0,538
≥ 10 %	87,5 %			
ИОЛ в резидуальной опухоли				
≤ 5 %	94,1 %	1,26	0,53-2,99	0,598
> 5 %	86 %			
Митозы в резидуальной опухоли				
0-3	85,8 %	0,476	0,06 -3,59	,3605
4-5	80 %			
Индекс PERI				
умеренный	100 %	2,05	0,68-6,18	0,203
высокий (≥ 4 баллов)	81,8 %			
Шкала CPS-EG				
2	100 %	0,2680	0,018-3,89	0,3556
3-4	92,3 %			

При отсутствии статистической значимости не отмечено случаев прогрессирования при сT2-3, РА 90 % и выше в первичной опухоли, отсутствием митозов в первичной опухоли, RCB 0-1, pT0-1, pN0, Ki < 10 %, умеренном индексе PEPI, с суммой баллов по шкале CPS-EG, равной 2.

В таблице 13 отражен однофакторный анализ в отношении БРВ для 2-й группы пациентов, получивших НХТ, в таблице 17 - многофакторный для данной группы.

Таблица 13 – Однофакторный анализ 2-й группы пациентов, получивших НХТ

Критерий	БРВ	ОР	95 % ДИ	P-value
Возраст				
Пременопауза	80,2 %	1,15	0,68-1,94	0,601
Менопауза	72,2 %			
Характеристика первичной опухоли:				
T0-T3	81,6 %	1,65	0,92-2,96	0,093
T4	68,0 %			
Характеристика регионарных лимфоузлов:				
N1	91,6 %	2,45	0,132-4,55	0,004
N2-N3	68,1 %			
РЭ в первичной опухоли:				
8 баллов	84,7 %	1,22	0,71-2,10	0,470
7-6 баллов	78,2 %			

РП в первичной опухоли				
7-8 баллов	82,9 %	1,31	0,75-2,29	0,342
≤ 6 баллов	74,6 %			
РА в первичной опухоли				
≥ 65 %	75 %	0,4294	0,059-3,09	0,4490
35-65 %	60 %			
Кi67 в первичной опухоли				
< 30 %	80 %	1,18	0,69-2,01	0,540
≥ 30 %	74,5 %			
Характеристика первичной опухоли:				
T0-T3	81,6 %	1,65	0,92-2,96	0,093
T4	68,0 %			
Митозы в первичной опухоли				
1-2	81,8 %	0,4911	0,099-2,433	0,4014
3-6	70 %			
RCB				
0-I	75 %	0,98	0,56-1,71	0,940
II-III	76,3 %			
RCB				
0	80 %	1,12	0,63-2,00	0,690
I-III	75,3 %			

Лимфоваскулярная инвазия				
Нет	81 %	1,45	0,83-2,53	0,190
Есть	70 %			
pN				
pN0-pN1	80,5 %	0,6125	0,179-2,09	0,2628
pN2	61,5 %			
РЭ в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	85,7 %	1,257	0,213-7,40	0,9020
≤ 6 баллов	78,9 %			
РП в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	85,7 %	1,08	0,8-2,01	0,21
≤ 6 баллов	90 %			
0	75 %			
Снижение Ki67				
≥ 50 %	100 %	3,25	1,12-9,42	0,030
< 50 %	76,9 %			
Ki67 в резидуальной опухоли				
< 10 %	87,5 %	1,25	0,62-2,52	0,530
≥ 10 %	80 %			

ИОЛ в резидуальной опухоли				
≤ 5 %	90 %	0,3886	0,07-2,69	0,3801
> 5 %	73,3 %			
Митозы в резидуальной опухоли				
0	85,7 %	0,4385	0,07-2,71	0,4478
1-3	70,7 %			
Шкала CPS-EG				
1-2	90 %	2,05	1,12-3,75	0,020
3-4	76,1 %			

Наиболее значимыми факторами стали: Поражение лимфоузлов cN2-3 (ОР 3,12, $p = 0,003$), шкала CPS-EG 3-4 (ОР 2,05, $p = 0,020$), снижение Ki67 на < 50 % (ОР 3,25, $p = 0,030$) – худший прогноз.

Данные по многофакторному прогнозу представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Многофакторный анализ пациентов 2 группы, получивших НХТ при медиане наблюдения 55 месяцев (скорректированные по отношению рисков)

Фактор	ОР	95 % ДИ	P-value
Регионарные лимфоузлы (cN2-N3 против cN1)	2,45	1,13 – 4,55	0,004
Снижение Ki67 (< 50 % против ≥ 50 %)	3,25	1,12 – 9,42	0,030
Шкала CPS-EG (3-4 против 1-2)	2,05	1,12 – 3,75	0,020

Следующие факторы сохранили свою прогностическую значимость: 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): ОР = 2,05 (p = 0,020).

4-летняя ОВ для обеих групп (Рисунок 17) при медиане наблюдения 48,5 (7-84) месяцев для группы НГТ составила – 95 %, для группы НХТ – 90 %.

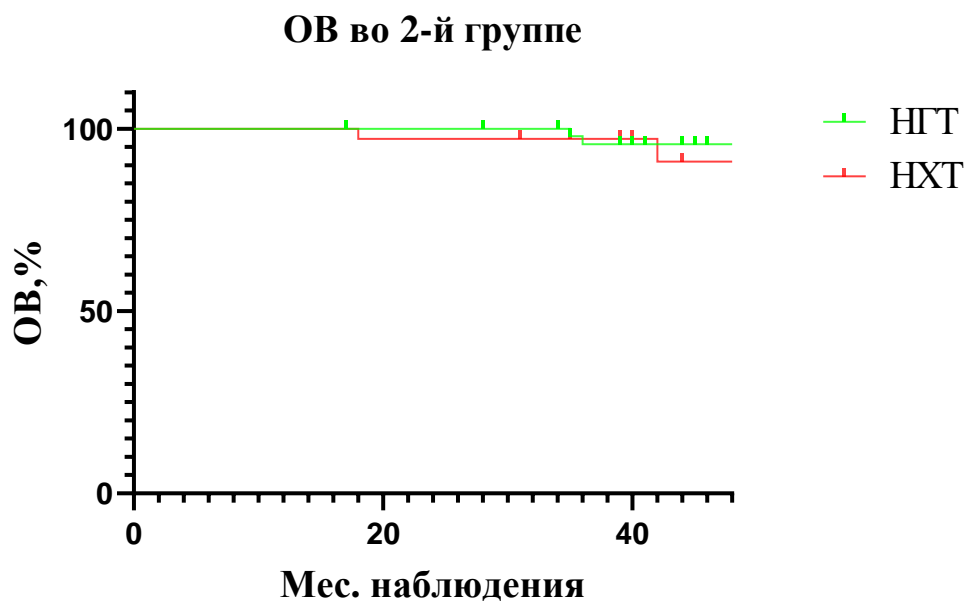


Рисунок 17 – 4-летняя ОВ для пациентов, получивших НГТ и НХТ во 2-й группе

3.3.3 Результаты сбалансированных групп

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 клинико-морфологическим характеристикам (менструальный статус, cT, cN, стадия, уровень экспрессии РЭ и РП, уровень Ki67). После проведения псевдорандомизации в группы НГТ и НХТ было включено по 23 пациента. Характеристика пациентов отражена в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика пациентов 2-й группы после псевдорандомизации

	НГТ, n = 23	НХТ, n = 23	P-value
Менопауза	17 (73,9 %)	14 (60,9 %)	0,53
Пременопауза	6 (26,1 %)	9 (39,1 %)	
Стадия			0,25
ПВ	2 (8,7 %)	0	
ПА	2 (8,7 %)	5 (21,7 %)	
ПВ	14 (60,9 %)	11 (47,8 %)	
ПС	5 (21,7 %)	7 (30,4 %)	
Стадия, критерий			0,342
T			
2	2 (8,7 %)	3 (13,0 %)	
3	2 (8,7 %)	3 (13,0 %)	
4	19 (82,6 %)	17 (73,9 %)	
Стадия, критерий			0,784
N			
0-1	14 (60,8 %)	12 (52,2 %)	
2	5 (21,7 %)	7 (30,4 %)	
3	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	
Степень злокачественности (G) - 2	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	
Ki67			1,0
< 30 %	7 (30,4)	6 (26,1 %)	
≥ 30 %	16 (69,6 %)	17 (73,9 %)	

Продолжение таблицы 15

РЭ, баллы			
5-6	2 (8,7 %)	0	0,149
7-8	21 (91,3 %)	23 (100,0 %)	
РП, баллы			
0	3 (13,0 %)	2 (8,7 %)	0,261
5-6	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	
7-8	16 (69,6 %)	17 (73,9 %)	
Митозы, медиана (в 1 мм²)	1,5 (0-4)	2 (1-4)	
Количество митозов на 1 мм²	n = 16	n = 11	
0	3 (18,8 %)	0	0,264
1-2	8 (50,0 %)	8 (72,7 %)	
3-4	5 (31,3 %)	3 (27,3 %)	

Из 46 больных резектабельное состояние достигли 20/23 (87,0 %) в группе НГТ и 21/23 (91,3 %) в группе НХТ ($p = 0,636$). При этом полный ответ был отмечен у 1/23 пациентки в группе НГТ (4,3 %), а в группе НХТ у 2/23 (8,7 %). Частичный ответ в группе НГТ был получен у 15/23 (65,2 %), в группе НХТ у 12/23 (54,5 %). Стабилизация отмечена у 5/23 (21,7 %) пациентов в группе НГТ и у 4/23 (17,4 %) в группе НХТ. Прогрессирование в виде роста первичного очага или нарастания отека зарегистрировано у 1/23 в группе НХТ (4,3 %), и у 2/23 в группе НГТ (8,7 %). Пациенты, которые не достигли резектабельного состояния переведены на ГТ (2/23 – 8,7 %) или ХТ (3/23 – 13,0 %) соответственно с последующим выполнением хирургического вмешательства.

Характеристика резидуальной опухоли данных пациентов отражена в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от неoadьювантной терапии (сбалансированные группы)

	НГТ, n = 20¹	НХТ, n = 21¹	P-value
RCB			
0 (пПР)	2 (10,0 %)	3 (14,3 %)	0,25
I	1 (5,0 %)	1 (4,8 %)	
II	12 (60,0 %)	10 (47,6 %)	
III	5 (25,0 %)	7 (33,3 %)	
RCB			
0 (пПР)- I	3 (15,0 %)	4 (19,0 %)	0,731
II-III	17 (85,0 %)	17 (81,0 %)	
РЭ, баллы	n = 17	n = 14	
≤ 6	5 (29,4 %)	2 (14,3 %)	0,141
7-8	12 (70,6 %)	12 (85,7 %)	
РП, баллы	n = 17	n = 14	
0	6 (35,3 %)	5 (35,7 %)	0,25
3-6	7 (41,2 %)	3 (21,4 %)	
7-8	4 (23,5 %)	6 (42,9 %)	
Ki67, мед., %	14,5 % (4-48)	22,5 % (1-60)	0,005
Снижение до < 10 %²	6/14 (42,9 %)	6/17 (35,3 %)	0,2722
Снижение Ki67			
≥ 50 %	8/17 (47,1 %)	8/14 (57,1 %)	0,2845
pN			
pN0 -pN1	12 (60,0 %)	8 (38,1 %)	0,161
pN2 -pN3	8 (40,0 %)	13 (61,9 %)	

Продолжение таблицы 16

Лимфоваскулярная инвазия	5/21 (23,8 %)	7/20 (35 %)	
ИОЛ	n = 16	n = 15	0,234
< 5 %	9 (56,3 %)	7 (46,7 %)	
От 5 до 20 %	5 (31,3 %)	8 (53,3 %)	
≥ 20 %	2 (12,5 %)	0	
Митозы, медиана (в 1 мм²)	1 (0-5)	1 (0-2)	
Количество митозов на 1 мм²	n = 16	n = 11	0,25
0	8 (50,0 %)	6 (54,5 %)	
1-2	7 (43,8)	5 (45,5 %)	
3-5	1 (6,3 %)	0	
Индекс PERI			
низкий	0		
умеренный	4 (23,5 %)		
высокий	13 (76,5 %)		
CPS-EG, баллы	n = 20	n = 18	0,165
1	0	2 (11,1 %)	
2	5 (25 %)	2 (11,1 %)	
3	13 (65 %)	14 (77,8 %)	
4	2 (10 %)	0	
¹ Исключены больные, переведенные на НХТ/НГТ			
² В анализ включены пациенты с изначальным показателем Ki67 > 10 %			

Снижение Ki67 на ≥ 50 % в группе НГТ удалось достичь в 47,1 % (8/17) случаев, и в 57,1 % (8/14) случаев в группе НХТ (p = 0,25). Медиана Ki67 в

резидуальной опухоли в группе НГТ составила 14,5 % (4-48), а в группе НХТ данный показатель составил 22,5 % (1-60). Показатель Ki67 < 10 % был отмечен в 6/14 (42,9 %) случаев в группе НГТ и в 6/17 (35,3 %) случаев в группе НХТ ($p = 0,2722$). Отмечено статистически значимое снижение показателя Ki67 для обеих групп для НГТ ($p = 0,0173$) и для НХТ ($p = 0,006$) Динамика изменения Ki67 отражена в графиках (Рисунки 18, 19).

Из анализа были исключены пациенты, которым требовалась смена лечения. Медиана Ki67 в резидуальной опухоли оказалась достоверно ниже в группе НГТ.

Динамика изменения уровня Ki67 в группе НГТ

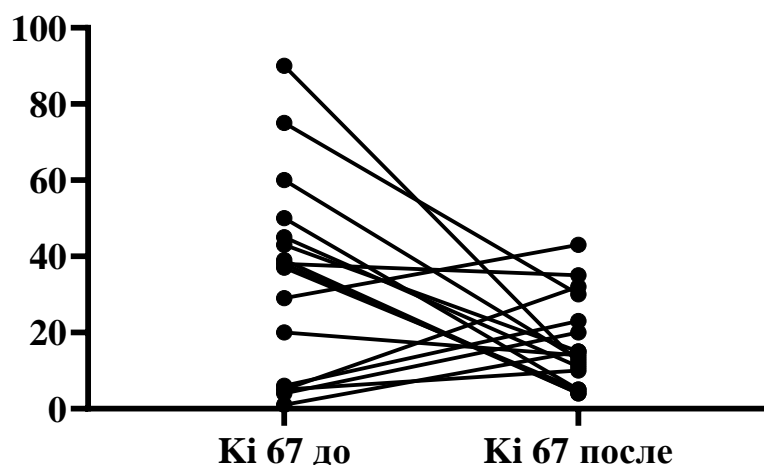


Рисунок 18 – Изменение динамики уровня Ki67 в группе НГТ (сбалансированная группа)

Динамика изменения уровня Ki67 в группе НХТ

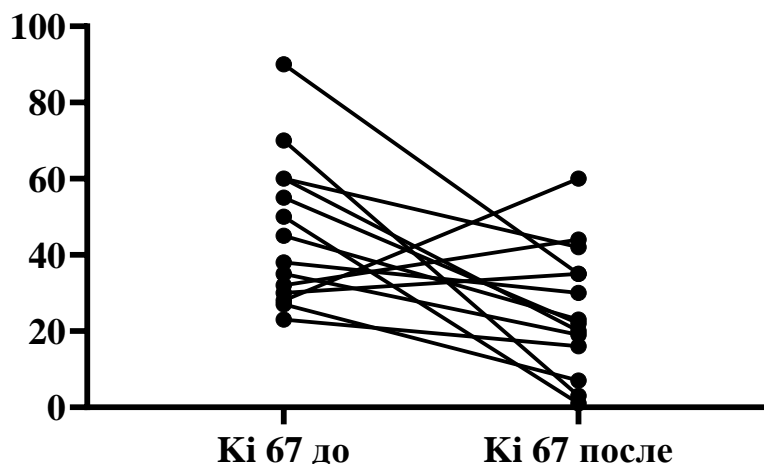


Рисунок 19 – Изменение динамики уровня Ki67 в группе НХТ (сбалансированная группа)

Не было различий между группами в достижении пПР, RCB0-I, распределении баллов CPS-EG (большинство пациентов имели баллы 2 и 3 в обеих группах).

Для группы НГТ был дополнительно посчитан индекс PERI. Из анализа были исключены пациенты с пПР и отсутствием материала для выполнения ИГХ в послеоперационном материале. Умеренный (1-3 балла) был отмечен в 4/17 (23,5 %) случаев, высокий (≥ 4) – в 13/17 (76,5 %). Случаев низкого индекса зарегистрировано не было.

Адьювантную ГТ получили все пациенты в обеих группах. В группе НГТ смена терапии произошла в 5/20 (25 %) случаев с переходом с тамоксифена на ИА +/-золадекс. ДЛТ была проведена в 19/20 (95,0 %) в группе НГТ и в 20/21(95,2 %) в группе НХТ.

АДХТ в группе НГТ проведена 8/20 случаев (40,0 %). Режимы АДХТ: 4 ТС – 3/8, 4 АС + 4 таксаны – 4/8, 4 АС 1/8. При этом прогрессирование отмечено у 2/12 из тех, кто не получал АДХТ и у 1/8, кто получил.

Медиана времени наблюдения составила 54,5 месяцев (7-91).

Прогрессирование отмечено в группе НГТ у 5/23 (21,7 %), но 3/20 (15,0 %), получивших только НГТ. В группе НХТ у 3/23 (13,0 %), все эти пациенты получали только НХТ. Сроки прогрессирования в группе НГТ - медиана 31 месяца (10 – 31), в группе НХТ – медиана 14 месяцев (7-35). 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,3 %, для НХТ – 87,6 %. Сравнение БРВ для двух групп отражено на рисунке 20 (ОР 1,759, 95 % ДИ 0,4397 - 7,036, $p = 0,6863$).

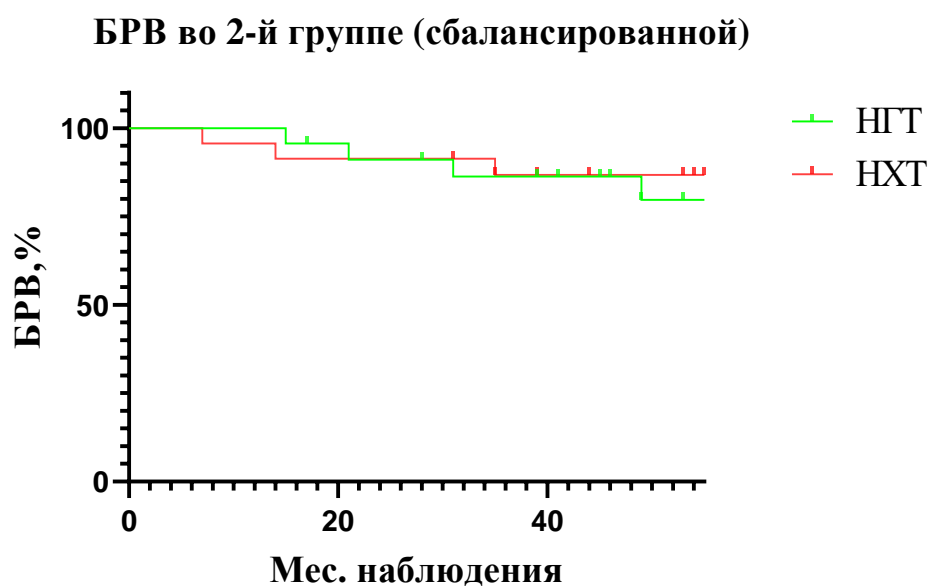


Рисунок 20 – 4-летняя БРВ во 2-й группе (сбалансированной)

4-летняя ОВ для групп НГТ составила 90,4 %, для НХТ - 90 % (ОР 1,576, 95 % ДИ 0,3564 - 6,971, $p = 0,5459$). Данные отражены на рисунке 21.

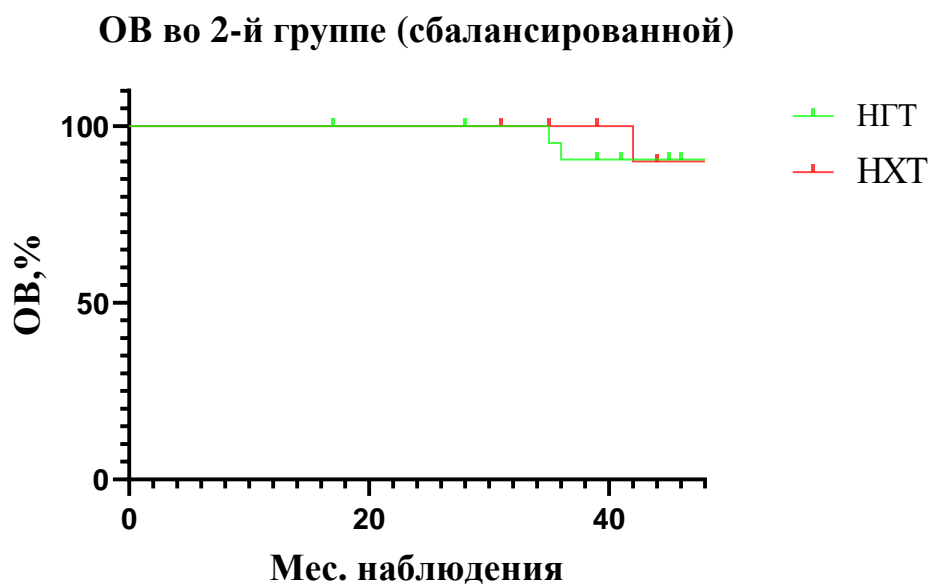


Рисунок 21 – 4- х летняя ОВ во 2-й группе (сбалансированной)

3.3.4 Обсуждение

Во 2-ю группу было включено 76 пациентов с местно-распространённым гормонозависимым HER2(-) РМЖ с потенциально умеренной гормоночувствительностью, это пациенты с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (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 имели G1-2. Больные получали либо НГТ либо НХТ.

Большинство больных в обеих группах лечения имели выраженную распространенность опухолевого процесса (ШВ-ШС стадии). Несмотря на это, на фоне проведенного лечения удалось перевести в резектабельное состояние 35/39 (89,7 %) в группе НГТ и 34/36 (94,4 %) в группе НХТ. Пациенты, которым не удалось достичь резектабельного состояния были переведены на ХТ или ГТ соответственно.

Частота достижения пПР была выше в группе ХТ (14,7 %). Однако известно, что при люминальном HER2(-) РМЖ достижение пПР и классы РСВ хуже коррелируют с выживаемостью в отличие от таких подтипов РМЖ, как ТНРМЖ и HER2(+). Так, в исследование Namu и др. были включены 717 больных различными подтипами РМЖ T1-3N0-3M0 стадий, получавшие НХТ (в 80 % случаев это были последовательные анрациклин-таксан содержащие режимы) [76]. Люминальными считались опухоли с экспрессией РЭ и/или РП 10 % и более, как и в нашем исследовании. Было показано, что достижение пПР, классы РСВ коррелирует с выживаемостью при ТНРМЖ и HER2(+) подтипах, но не при люминальном. Поэтому при люминальном РМЖ продолжается поиск других маркеров, которые будут более четко отражать чувствительность к тому или иному варианту терапии и влиять на отдаленные результаты лечения. Одним из таких показателей может служить динамика Ki67 в процессе терапии. В нашем исследовании в обеих группах отмечено достоверное снижения уровня Ki67 после проведения неoadъювантной терапии. Снижение данного показателя до < 10 % отмечено у 42,9 % больных в группе НГТ и у 38,5 % в группе НХТ, а снижение на 50 % и более - у 48,4 % и 38,1 % соответственно. При медиане времени наблюдения 46 месяцев (7-89) 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,4 %, для группы НХТ – 73,6 %.

Как и в 1-й группе проведен анализ большого количества прогностических факторов и шкал в отношении БРВ. Ни один из факторов не показал значимого влияния в группе НГТ, включая индекс РЕРІ и шкалу CPS-EG. Возможно, это связано с тем, что большинство больных имели умеренный индекс РЕРІ (64,5 %), случаев низкого индекса не отмечено. Также никто из больных не имел 0 баллов по шкале CPS-EG, только 4 пациента имели 4 балла, у большинства – 3 балла (64,7 %).

В группе НХТ независимое прогностическое значение показали сразу несколько факторов – сN, динамика Ki67, шкала CPS-EG. Поражение лимфоузлов

cN2–3 (против cN0–1) (OR = 3,12, p = 0,003), шкала CPS-EG 3–4 (против 1–2) (OR = 2,05, p = 0,020), а также снижение Ki67 < 50 % (против ≥ 50 %) (OR = 3,25, p = 0,030) ассоциированы с худшим прогнозом.

АДХТ в группе НГТ проведена только у 14/35 пациентов (40,0 %). Несмотря на это получены высокие показатели выживаемости, так, 4-летняя БРВ при медиане наблюдения 53 месяца составила 86,8 %. Как и в 1-й группе - это были больные с RCB- III, N2, Ki67 > 10 %. В большинстве случаев было проведено 4 курса ТС (9/14).

Вследствие различия исходных групп НГТ и НХТ по ряду основных клиничко-морфологических характеристик, нами проведена псевдорандомизация для корректного сравнения двух групп. Пациенты, получившие НГТ (n = 23) и НХТ (n = 23) были сбалансированы по менопаузальному статусу, сТ, сN, уровню Ki67 и рецепторному статусу. Из 46 резектабельного состояние достигли 20/23 (87,0 %) в группе НГТ и 21/23 (91,3 %) в группе НХТ. Для сбалансированных групп пПР удалось достичь в 2/20 (10,0 %) в группе НГТ и в 3/21 (14,3 %) в группе НХТ, большую часть в обеих группах составили опухоли с RCB-II и RCB-III. Медиана Ki67 в резидуальной опухоли в группе НГТ составила 14,5 % (4-48), в группе НХТ – 22,5 % (1-60). Доля пациентов со снижением Ki67 ≥ 50 % была сопоставима: 47,1 % против 57,1 % соответственно (p = 0,2845). Не было выявлено достоверных различий в выживаемости для обеих групп. Так, 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,3 %, для НХТ – 87,6 % (OR 1,759, 95 % ДИ 0,4397 - 7,036, p = 0,6863). 4-летняя ОВ для групп НГТ составила 90,4 %, для НХТ – 90 % (OR 1,576, 95 % ДИ 0,3564 - 6,971, p = 0,5459).

Таким образом, полученные данные говорят о сопоставимой эффективности НГТ и НХТ для пациентов с умеренной потенциальной гормоночувствительностью. Выбор тактики лечения в каждом конкретном случае должен производиться с учетом индивидуальных характеристик пациентов, включая возраст, менопаузальный статус, исходный уровень экспрессии

рецепторов и пролиферативную активность опухоли, а также наличие сопутствующей патологии и предпочтений пациента в отношении профиля токсичности терапии [5-8].

3.4 Объединенный анализ пациентов, получавших НГТ и шкала CPS-EK

Учитывая отсутствие статистически значимых различий в показателях БРВ между 1-й и 2-й группами больных, получавших НГТ, мы объединили их для проведения дополнительного комплексного анализа. В итоговую выборку вошли 99 пациента, получивших НГТ на первом этапе, в том числе которые были переведены на НХТ в случае прогрессирования или недостаточного ответа на первичное лечение. Мы провели для объединенной группы однофакторный анализ в отношении БРВ (Таблица 17).

Таблица 17 – Однофакторный анализ пациентов, получивших НГТ (1-2 группы) для 4-летней БРВ

Критерий	4-летняя БРВ	ОР	95 % ДИ	P-value
Возраст				
Пременопауза	93,1 %	0,6219	0,19-1,98	0,3691
Менопауза	88,5 %			
Характеристика первичной опухоли:				
T2-T3	100 %	0,3506	0,08-1,39	0,2317
T4	87,8 %			

Характеристика регионарных лимфоузлов:				
N0-N1	94,6 %	2,308	0,67-7,91	0,0407
N2-N3	73,5 %			
РЭ в первичной опухоли				
8 баллов	96 %	1,53	0,12-66,18	0,5131
7-6 баллов	87,5 %			
РП в первичной опухоли				
7-8 баллов	91,6 %	0,691	0,16-2,92	0,3617
≤ 6 баллов	83,3 %			
Кi67 в первичной опухоли				
< 30 %	90,02 %	0,6618	0,18-2,42	0,4802
≥ 30 %	90 %			
ИОЛ в первичной опухоли				
≤ 5 %	91,4 %	0,55	0,26-1,15	0,112
> 5 %	84,7 %			
Митозы в первичной опухоли				
0-1	100 %	0,346	0,027-4,40	0,4141
≥ 2	89,5 %			

RCB				
0-I	96 %			
II-III	87,5 %	1,53	0,12-66,18	0,5131
Лимфоваскуляр-ная инвазия				
Нет	93,2 %			
Есть	85 %	2,637	0,85-8,14	0,0909
pT				
pT0-1	90 %	0,7236	0,18-2,77	0,6374
pT2-4	92 %			
pN				
pN0-pN1	91,8 %	0,416	0,12-1,43	0,0534
pN2-pN3	85,5 %			
РЭ в резидуальной опухоли				
8 баллов	91,6 %	0,691	0,16-2,92	0,3617
≤ 7 баллов	83,3 %			
РП в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	92,2 %	0,6420	0,24-1,66	0,3412
≤ 6 баллов	88,9 %			
Снижение Ki67				
≥ 50 %	92,5 %	1,28	0,39-4,18	0,0513
< 50 %	90,8 %			

Продолжение таблицы 17

Кі67 в резидуальной опухоли				
< 10 %	93,9 %	1,014	0,3–3,32	0,628
≥ 10 %	89,5 %			
Кі67 в резидуальной опухоли				
< 30 %	93,6 %	0,175	0,02–1,03	0,0002
≥ 30 %	65,4 %			
ИОЛ в резидуальной опухоли				
≤ 5 %	89,0 %	0,96	0,26-3,54	0,86
> 5 %	90 %			
Митозы в резидуальной опухоли				
0-1	94,2 %	0,44	0,11- 1,75	0,2183
≥ 2	88,6 %			
Индекс РЕРІ				
Низкий - умеренный	96,9 %	0,23	0,05-0,99	0,142
высокий (≥ 4 баллов)	91,3 %			
Шкала CPS-EG				
2	93,3 %	0,34	0,34-3,42	0,0470
3-4	77 %			

Наиболее значимыми неблагоприятными факторами в однофакторном анализе стали: характеристика регионарных лимфоузлов в первичной опухоли N2–N3 (против N0–N1): OR = 2,308, 95 % ДИ 0,67–7,91, p = 0,0407; уровень Кі67 в

резидуальной опухоли $\geq 30\%$ (против $< 30\%$): ОР = 0,175, 95 % ДИ 0,02–1,03, $p = 0,0002$; шкала CPS-EG 3–4 (против 2): ОР = 0,34, 95 % ДИ 0,34–3,42, $p = 0,0470$.

При многофакторном анализе сохранили независимое прогностическое значение такие неблагоприятные факторы как, количество пораженных лимфатических узлов (pN2-N3 против pN0-N1): ОР 2,18 ,95 % ДИ 0,99-4,75 $p = 0,052$; лимфоваскулярная инвазия: ОР 2,48 ,95 % ДИ 1,16-5,25 $p = 0,052$. Статистически значимым благоприятным фактором осталась шкала CPS-EG (2 против 3–4): ОР = 0,12, 95 % ДИ 0,024–0,680, $p = 0,02$.

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. При этом индекс REPI учитывает степень распространённости резидуальной опухоли, степень экспрессии РЭ и Ki67, однако не учитывает исходную стадию заболевания. А согласно нашему анализу, исходный статус N тоже имеет прогностическое значение. 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 мы решили модифицировать шкалу CPS-EG и создали шкалу CPS-EK, которая включает дополнительные опухолевые маркеры: уровень РЭ ≤ 6 баллов и индекс пролиферации Ki67 $\geq 30\%$ в резидуальной опухоли.

Шкала CPS-EK объединяет три ключевых параметра (Таблица 18):

1. Клиническая стадия (например, IIВ, IIIА и др.), которая оценивается в баллах от 0 до 2.
2. Патологическая стадия (от 0 до IIIС), оцениваемая в баллах от 0 до 2.
3. Опухолевые маркеры: уровень РЭ ≤ 6 баллов — 1 балл; индекс Ki67 $\geq 30\%$ — 1 балл.

Таблица 18 – Шкала прогноза CPS + ЕК

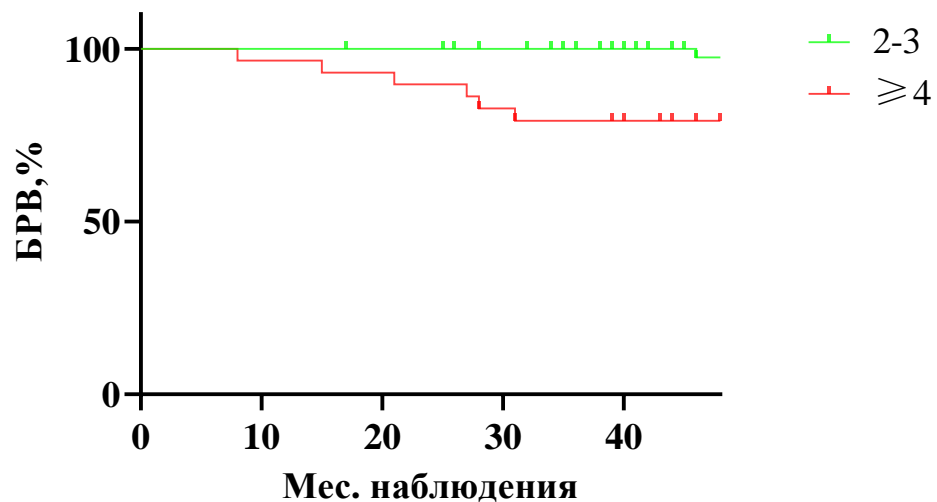
Клин. стадия	Балл	Патом. стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	$R\bar{E} \leq 6$ баллов	1
IIA	0	I	0	$Ki67 \geq 30 \%$	1
IIВ	1	IIA	1		
IIIA	1	IIВ	1		
IIВ	2	IIIA	1		
IIС	2	IIВ	1		
		IIС	2		

Шкала CPS-ЕК была проанализирована 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). Распределение пациентов по шкале прогноза CPS-ЕК отражено в таблице 19.

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 шкалы ≥ 4 баллов – 79,1 % (ОР 0,093, 95 % ДИ 0,025-0,340, $p = 0,0001$). Данные предоставлены на рисунке 22.

Таблица 19 – Распределение пациентов по шкале прогноза CPS + EK

Сумма баллов	Количество пациентов	% соотношение
2	17	18,3 %
3	47	50,5 %
4	26	28,0 %
5	1	1,1 %
6	2	2,2 %
Общий итог	93	100,0 %

БРВ в зависимости от шкалы CPS-EK**Рисунок 22** – 4-летняя БРВ в зависимости от шкалы CPS-EK для пациентов 1-й и 2-й групп, получивших НГТ

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

исключены пациенты, переведенные на НХТ в случае прогрессирования. Это подчеркивает роль данной шкалы в стратификации риска и индивидуализации терапии, то есть у больных с 2-3 баллами возможен отказ от проведения АДХТ.

Шкала CPS-EK демонстрирует высокую эффективность у пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ, кто получает НГТ. Ее преимущества включают простоту применения. Для ее использования не требуется дополнительных дорогостоящих исследований.

Проведен многофакторный анализ для пациентов, включающий CPS-EK, получивших НГТ, данные отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Многофакторный анализ пациентов, получивших НГТ (1-2 группы) при медиане наблюдения 50 месяцев (скорректированные по отношению рисков)

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 N0-N1)	2,35	1,12 – 4,82	0,006
CPS-EK (\geq 4 против 0–3)	2,95	1,41 – 6,15	0,004
CPS-EG (3–4 против 2)	0,87	0,41 – 1,83	0,712

При многофакторном анализе Ki67 \geq 30 %, поражение лимфоузлов (pN2-N3), лимфоваскулярная инвазия и CPS-EK \geq 4 сохранили свое независимое неблагоприятное прогностическое значение. Шкала CPS-EG теряет значимость в многофакторной модели ($p = 0,712$).

Получена тенденция к статистически значимым различиям в 4-летней ОВ для пациентов данной группы. ОВ при шкале 2-3 балла, составила 98 %. При

оценке шкалы ≥ 4 баллов – 92,5 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,08-1,8, $p = 0,093$). Данные предоставлены на рисунке 23.

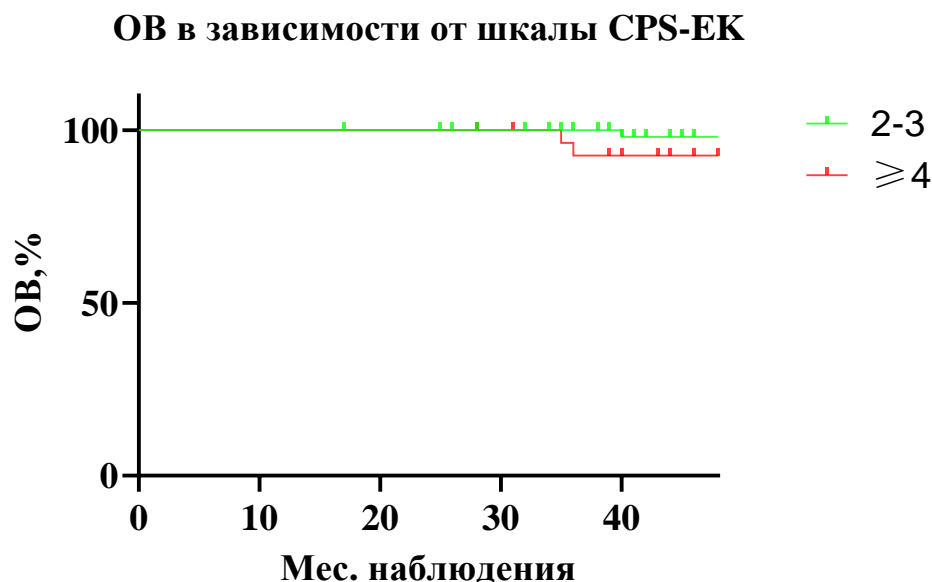


Рисунок 23 – 4-летняя ОВ в зависимости от шкалы CPS-EK для пациентов 1-й и 2-й групп, получивших НГТ

Таким образом модифицированная шкала CPS-EK является ценным инструментом для оценки риска прогрессирования у пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ, получающих НГТ. Ее применение, особенно у пациентов с низким риском (2-3 балла), может обосновывать отказ от проведения АДХТ без ущерба для результатов лечения, что подчеркивает ее роль в персонализации лечения и улучшению исходов у данной категории больных.

3.5 Группа 3: характеристика пациентов, результаты, обсуждение

В 3-ю группу вошли пациенты с низким уровнем экспрессии РЭ и РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов) + Ki67 ≥ 30 % или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. Всего было включено 48

человек. Всеим пациентам была проведена дозоинтенсивная НХТ по схеме 4 цикла АС доскорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 / ЕС (эпирубицин $90\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ + циклофосфамид 600 мг/м^2) в дозоинтенсивном режиме (каждые 14 дней) с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м^2 раз в 3 недели/4 циклами паклитаксела 175 мг/м^2 раз в 2 недели/ 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м^2 (+/-карбоплатин АUC 2).

3.5.1 Характеристика пациентов

Характеристика больных, включенных в 3-ю группу, представлена в таблице 21. Медиана возраста составила 46,5 лет (31-72). Наибольшую массу составили пациентки в пременопаузе - 64,6 % (31/48), в менопаузе – 35,4 % (17/48). 96,8 % больных имели стадию опухолевого процесса III, с распределением IIIА - 11 (22,9 %), IIIВ - 21 (43,8 %), IIIС - 14 (29,2 %). У 2 (4,2 %) пациентов была IIВ стадия опухолевого процесса. Половина пациентов, включенных в данную группу, были с клинической стадией Т4 – 24 (50,0 %). Поражение лимфатических узлов отмечено у 44/48 (91,7 %) пациентов. Основным гистологическим подтипом был инвазивный рак неспецифического типа – 46 (95,8 %), дольковый рак был у 2 пациентов (4,2 %). Высокая степень злокачественности (G3) отмечена у 23/48 (47,9 %), у другой половины была умеренная степень злокачественности (G2) – 25/48 (52,1 %).

Высокая экспрессия РЭ (7-8 баллов) была у 38/48 (79,2 %) пациентов, низкая (5-6 баллов) у 10/48 (20,8 %). Высокая экспрессия РП (7-8 баллов) была отмечена у 10/48 случаев (20,8 %), низкая (≤ 6 баллов) у 26/48 (54,2 %), отсутствие экспрессии РП (0 баллов) у 12/48 (25,0 %) пациентов. Медиана Ki67 составила 62,5 %, диапазон от 31 до 92 %. Экспрессия РА было определена у 21 пациентов и составила 7-8 баллов у 23,8 % (13/21), 3-6 баллов у 23,8 % (5/21), 0 баллов у 14,3 % (3/21). У всех этих пациентов соотношение РА/РЭ составило < 2 .

Таблица 21 – Характеристика пациентов 3-й группы

Характеристики	Количество больных (%) n = 48	Характеристики	Количество больных (%) n = 48
Возраст, медиана	46,5 лет (31-72)	РЭ 7-8 5-6	38 (79,2 %) 10 (20,8 %)
Менопауза Пременопауза	17 (35,4 %) 31 (64,6 %)	РП 7-8 ≤ 6 0	10 (20,8 %) 26 (54,2 %) 12 (25,0 %)
Стадия IВ IIА IIВ IIIС	2 (4,2 %) 11 (22,9 %) 21 (43,8 %) 14 (29,2 %)	РА (n = 21) 0 3-6 7-8	3 (14,3 %) 5 (23,8 %) 13 (61,9 %)
Характеристика первичной опухоли: T1 T2 T3 T4	2 (4,2 %) 13 (27,1 %) 9 (18,8 %) 24 (50,0 %)	РА/РЭ < 2	21 (100 %)

Характеристика регионарных лимфоузлов		ИОЛ (n = 46)		
		≤ 5 %	23 (50,0 %)	
		5-20 %	17 (37,0 %)	
	N0	4 (8,3 %)	≥ 20 %	6 (13,0 %)
	N1	18 (37,5 %)		
N2	14 (29,2 %)			
N3	12 (25,0 %)			
Степень злокачественности (G)		Количество митозов на 1 мм², медиана (n = 46)		
2	25 (52,1 %)		2 (0-6)	
3	23 (47,9 %)			
Ki67, медиана	62,5 % (31-92)	Количество митозов на 1 мм² (n = 41)		
		1-2	21 (51,2 %)	
		3-4	15 (36,6 %)	
		5-6	5 (12,2 %)	
Вариант ХТ:				
DD 4 AC + 12 еженед. паклит. + карбоплатин		3 (6,3 %)		
DD 4 курса AC + 4 курса Доцетаксела		37 (77,1 %)		
DD 4 курса EC + 4 доцетаксела		1 (2,1 %)		
DD AC + DD 4 курса паклитаксела 1 раз в 2 нед		6 (12,5 %)		
DD AC + 12 еженед паклит.		1 (2,1 %)		

ИОЛ оценена у 51 пациента. Распределение по степени инфильтрации: $< 5\%$ — у 23 пациентов (50,0 %), от 5 до 20 % — у 17 (37,0 %), $\geq 20\%$ — у 6 (13,0 %).

Количество митозов на мм² было определено у 46 пациентов, медиана уровня составила 2 (0-6).

Клинически значимые мутации были выявлены у 8 пациентов. У 2-х пациентов была выявлена мутация BRCA1 5382insC, у 2-х - BRCA2 с.9117G > A, по одному случаю: CHEK2 1100delC, ATM с.7789-3T > G, BRCA2 с.1813dupA, BRCA2 с.5681dupA. Исследование проведено у 39 пациентов, методом ПЦР у 35, методом NGS у 4-х.

Все пациенты из данной группы получили на первом этапе только дозоинтенсивную НХТ (100 %), варианты проведенного лечения отражены в таблице 24.

3.5.2 Результаты

В 3-й группе было проведено нерандамизированное исследование, целью которого согласно статистической гипотезе, было увеличение пПР с 15 % до 30 % на дозоинтенсивной НХТ. При заданном уровне ошибки 1 рода ($\alpha = 0,05$) и ошибки 2 рода ($\beta = 0,2$) в исследование необходимо было включить 48 пациентов для получения достоверных результатов. Мощность исследования составит 80 %.

Из включенных 48 пациентов дозоинтенсивную терапию получили 100 % пациентов. Из них у 5/48 зарегистрирован пПР (10,4 %). RCB I было отмечено у 9/48 (18,8 %) пациентов, RCB II у 25/48 (47,9 %), RCB III у 11/48 (22,9 %).

Ни у одного пациента не выявлено прогрессирование заболевания на фоне НХТ, клинически полный ответ был зарегистрирован у 11/48 (22,9 %) пациентов, частичный ответ у 29/48 (60,4 %), стабилизация у 8/48 (16,7 %), ни одному пациенту не потребовалась смена опции лечения, все 48 пациента (100 %) достигли резектабельного состояния. Кроме этого, несмотря на дозоинтенсивное

лечение и необходимость применения г-КСФ, все пациентки получили лечение в полном объеме с удовлетворительной переносимостью. Другие характеристики резидуальной опухоли представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика резидуальной опухоли, n = 48

Характеристики	Количество больных, n (%)	Характеристики	Количество больных, n (%)
RCB		ИОЛ	n = 41
0	5 (10,4 %)	≤ 5 %	19 (46,3 %)
I	9 (18,8 %)	5-20 %	18 (43,9 %)
II	23 (47,9 %)	> 20 %	4 (9,8 %)
III	11 (22,9 %)		
РЭ, баллы	n = 32	Количество митозов на 1мм²	1 (0-14)
≤ 6	12 (37,5 %)		
7-8	20 (62,5 %)		
РЦ, баллы	n = 32	Количество митозов на 1 мм²	n = 38
0	10 (31,3 %)	0	13 (34,2 %)
≤ 6	16 (50 %)	1-2	19 (50,0 %)
7-8	6 (18,8 %)	3-4	3 (7,9 %)
		5-14	3 (7,9 %)
Ki67, %		Лимфоваскулярная инвазия	11/48 (32,4 %)
медиана	14 (1-85)		
< 10 % ¹	20/37 (54,1 % %)		

pN	
pN0 (включая включая пПР)	9 (18,8 %)
pN1	27 (56,3 %)
pN2 (4-9 л/у)	10 (20,8 %)
pN3 (10+ л/у)	2 (4,2 %)
¹ В анализ включены пациенты с изначальным показателем Ki67 > 10 %	

В резидуальной опухоли сохранилась высокая экспрессия (7-8 баллов) РЭ в преобладающем большинстве 20/32 случаев (62,5 %), ≤ 6 баллов в 12/32 случаев (37,5 %). Отмечена при этом статистически значимая динамика снижения экспрессии РЭ, которая отражена на рисунке 24 ($< 0,0001$).

Динамика изменения экспрессии РЭ в 3-й группе

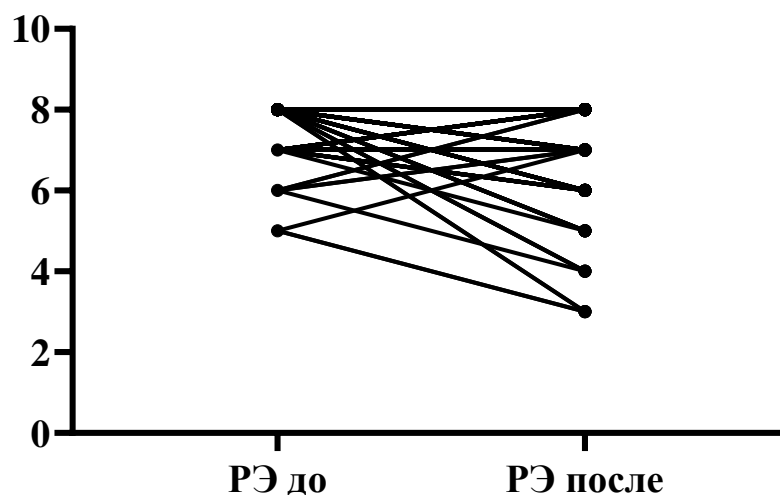


Рисунок 24 – Динамика изменения экспрессии РЭ в 3-й группе

Потеря РП в резидуальной опухоли отмечена в 4 случаях, у 6 пациенток сохранилась отсутствие экспрессии РП как в первичной, так и в резидуальной опухоли. В 1 случае экспрессия в резидуальной опухоли составила 8 баллов при

исходном показателе 0 баллов. Динамика изменения экспрессии РП в 3-й группе была незначима.

На фоне дозоинтенсивной НХТ наблюдалось значимое снижение уровня Ki67 ($p < 0,0001$). После проведенной НХТ медиана Ki67 составила 14 % (1-85), при этом уровень Ki67 < 10 % отмечен более чем у половины пациентов 54,1 % (Рисунок 25).

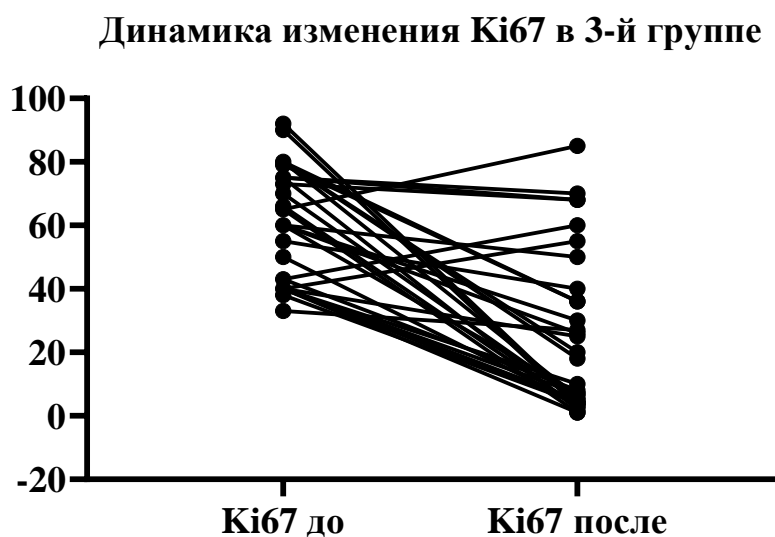


Рисунок 25 - Изменение динамики уровня Ki67 в 3-й группе

Отмечено незначимое изменение уровня ИОЛ на фоне проводимой терапии. У 19/41 (46,3 %) пациентов уровень ИОЛ в резидуальной опухоли был < 5 %, у 4/41 (9,8 %) выше 20 %, у 19/41 (43,9 %) уровень ИОЛ 5-20 %.

Выявлено значимое снижение уровня митозов на 1 мм^2 на фоне проводимого лечения ($p = 0,0082$). Митозы в резидуальной опухоли были определены у 38 пациентов, медиана составила 1 митоз на мм^2 , минимум 0, максимум 14. Отсутствие митозов отмечено у 13 (34,2 %) пациентов, 1-2 митоза у 19 (50,0 %) пациента, 3-4 у 3 (7,9 %) пациентов 5-14 митозов на мм^2 отмечено у 3-х (7,9 %). Динамика изменения количества митозов отражена на рисунке 26.

Динамика изменения митозов в 3-й группе

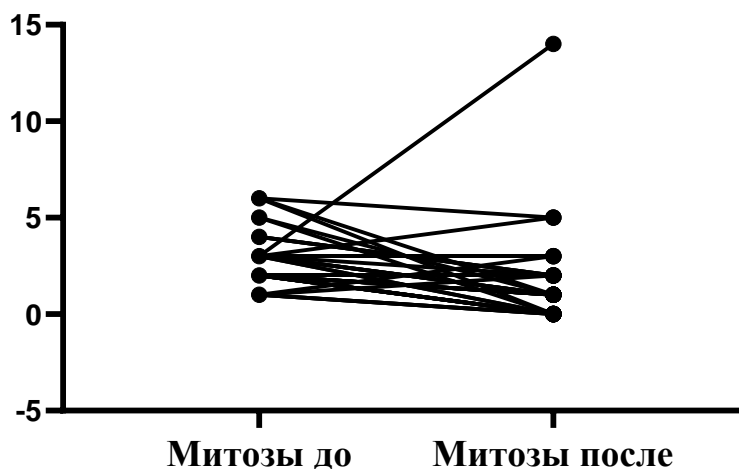


Рисунок 26 – Динамика изменения количества митозов (на 1 мм²) в 3-й группе

В 100 % случаев пациенты получили на послеоперационном этапе гормональную терапию. Большинство получили ИА совместно с гозерелином 20/48 (41,7 %), ИА 20/48 (41,7 %), тамоксифен получили 2/48 (4,2 %), тамоксифен с гозерелином 4/48 (8,3 %), и в 1/48 случае (2,1 %) произошла смена тамоксифена на ИА через 2 года приема. Адьювантная терапия CDK4/6 ингибиторами не назначалась. ДЛТ проведена в 45/48 случаях (93,8 %).

При медиане наблюдения 43 (11-76) месяца, 3-летняя БРВ составила – 83 %. Медиана времени до прогрессирования составила 23 (11-50) месяца. БРВ отражена в графике на рисунке 27.

3-летняя ОВ в данной группе составила 97,9 %. ОВ отражена в графике на рисунке 28. Всего в данной группе выявлено 9/48 случаев (18,75 %) прогрессирования. Из них у 2-х пациентов отмечен местный рецидив, у 7/9 - отдаленные метастазы (у 2/9 – метастазы в ГМ).

БРВ в 3-й группе

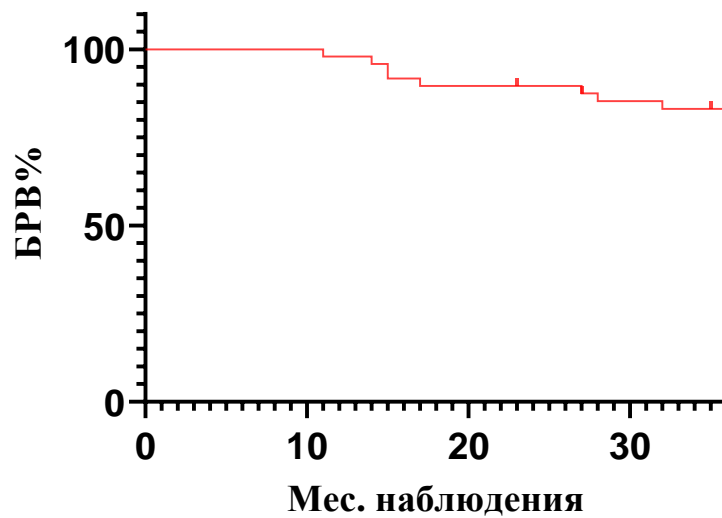


Рисунок 27 – 3-х летняя БРВ в 3-й группе пациентов

ОВ в 3-й группе

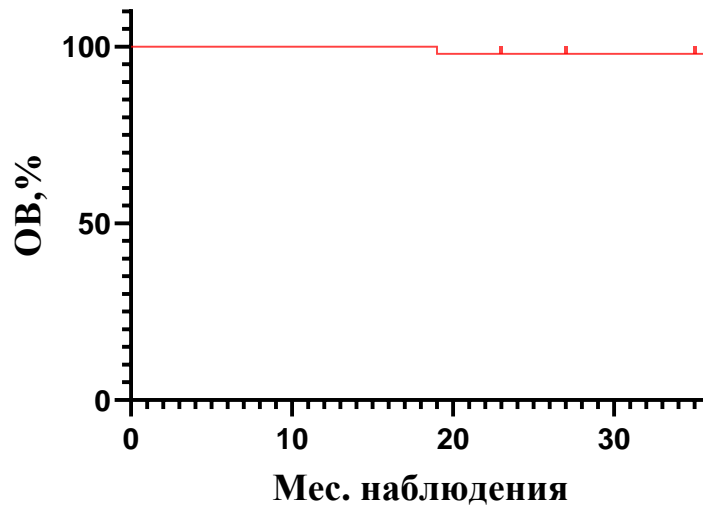


Рисунок 28 – 3-летняя ОВ в 3-й группе пациентов

Не отмечено ни одного случая прогрессирования при достижении пПР (РСВ 0). При этом при достижении РСВ-I отмечено 3/48 случаев прогрессирования (6,25 %), при РСВ-II – 6/48 (12,5 %). Кроме этого, не отмечено

ни одного случая прогрессирования при RCB-III в резидуальной опухолевой ткани.

Не выявлено ни одного случая прогрессирования в группе больных с наличием клинически значимых мутаций BRCA1/2. Также не было получено ни одного случая прогрессирования при исходном уровне ИОЛ ≥ 20 %. Однофакторный анализ в отношении БРВ для 3-й группы пациентов отражен в таблице 23.

Таблица 23 – Однофакторный анализ 3-й группы пациентов

Критерий	3-летняя БРВ	ОР	95 % ДИ	P-value
Возраст				
Пременопауза	78,6 %	0,74	0,27-2,01	0,5784
Менопауза	85,2 %			
Характеристика первичной опухоли:				
T0-T3	82,7 %	1,05	0,38-2,89	0,7015
T4	82,7 %			
Характеристика регионарных лимфоузлов:				
N0-N1	85 %	1,18	0,47-2,98	0,6517
N2-N3	80 %			
Степень злокачественности (G)				
2	88 %	1,52	0,55-4,21	0,4128
3	77,5 %			

Продолжение таблицы 23

РЭ в первичной опухоли				
7-8 баллов	83,9 %	1,07	0,40-2,86	0,9503
≤ 6 баллов	80 %			
РП в первичной опухоли				
7-8 баллов	85 %	1,89	0,60-5,98	0,2812
≤ 6 баллов	67,5 %			
РА в первичной опухоли				
7-8 баллов	85 %	0,9084	0,14-5,55	0,5466
≤ 6 баллов	71,8 %			
ИОЛ в первичной опухоли				
≤ 5 %	80,6 %	0,86	0,31-2,41	0,8220
> 5 %	87,5 %			
ИОЛ в первичной опухоли				
≥ 20 %	100 %	2,14	0,52-8,82	0,2793
< 20 %	82,2 %			
Митозы в первичной опухоли				
1-2	82,1 %	1,38	0,71-2,68	0,342
3-6	76,3 %			

Продолжение таблицы 23

RCB				
0	100 %	2,05	0,57-7,75	0,2724
I - III	81,0 %			
RCB				
0 (пПР)-I	78,5 %	0,81	0,38-1,83	0,6076
II-III	84,9 %			
Наличие лимфоваскулярной инвазии				
Нет	100 %	2,89	0,76-11,0	0,12
Есть	78,3 %			
pN				
pN0-pN1	82,2 %	0,87	0,38-2,01	0,7145
pN2-pN3	84,6 %			
РЭ в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	84,7 %	1,92	0,72-5,11	0,1878
≤ 6 баллов	70,7 %			
РП в резидуальной опухоли				
7-8 баллов	83,3 %	0,91	0,29-2,86	0,3213
≤ 6 баллов	70,7 %			
0	84,6 %			

Продолжение таблицы 23

Кі67 в резидуальной опухоли				
< 10 %	91,4 %	2,67	0,76-9,39	0,1238
≥ 10 %	72,2 %			
Кі67 в резидуальной опухоли				
< 30 %	87,2 %	2,91	1,06-8,01	0,038
≥ 30 %	65,4 %			
ИОЛ в резидуальной опухоли				
< 5 %	80 %	1,12	0,45-2,80	0,8064
≥ 5 %	77,5 %			
Митозы в резидуальной опухоли				
0	85,2 %	1,89	0,72-4,96	0,198
1-14	73,6 %			
Мутационный статус				
Наличие мутации	100 %	1,32	0,35-4,98	0,6722
Отсутствие	80,6 %			
Шкала CPS-EG				
2-3	86,5 %	0,45	0,11-1,78	0,2328
4-5	76,3 %			

Наиболее значимым показателем при однофакторном анализе стал уровень

Ki67 после операции ($p = 0,038$). Уровень $Ki67 \geq 30$ (против < 30 %) указывает на увеличение риска рецидива в 3 раза ($OR = 2,91$). Данный показатель ассоциирован с более высокой частотой G3 (56,7 %), худшим патоморфологическим ответом (63,3 % RCB II-III), частой лимфоваскулярной инвазией (40 %).

При многофакторном анализе Ki67 в резидуальной опухоли остаётся статистически значимым фактором ($OR = 2,85$, 95 % ДИ 1,02–8,21, $p = 0,042$). Это указывает на то, что пациенты с уровнем $Ki67 \geq 30$ % имеют почти в 3 раза более высокий риск неблагоприятного исхода по сравнению с теми, у кого данный показатель < 30 %.

3.5.3 Обсуждение

В 3-й группе проведено нерандомизированное исследование для оценки дозоинтенсивной НХТ. В эту группу вошли пациенты с достаточно неблагоприятными характеристиками опухоли – низкий уровень экспрессии РЭ и РП (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов) + $Ki67 \geq 30$ % или G3 с любым уровнем экспрессии РЭ (5-8 баллов)/РП и Ki67. В исследование приняли участие 48 пациентов. В 96 % случаев больные имели III стадию, при этом стадия cT4 диагностирована в половине случаев (54,7 %), а поражение лимфатических узлов (cN+) отмечено у преобладающего большинства пациентов (91,7 %).

Другими неблагоприятными факторами для данной группы пациентов стал высокий индекс пролиферации Ki67, медиана которого составила - 62,5 % (31-92), низкая степень дифференцировки опухоли, которая была практически у половины пациентов (47,9 %), отсутствие экспрессии РП (0 баллов) у 25 % пациентов.

Все пациенты из данной группы получили на первом этапе только НХТ в дозоинтенсивном варианте. Из них у 5 зарегистрирован пПР (10,4 %) на фоне проводимой терапии. Нам не удалось показать значимого увеличения частоты пПР по сравнению историческим контролем (больные, получавшие стандартную

ХТ). Хотя как показывают исследования и в том числе, наши результаты, ни достижение пПР, ни RCB0-I не имеют прогностического значения у данной когорты пациентов. При медиане наблюдения 43 (11-76) месяца, 3-летняя БРВ составила 83 %. ОВ в данной группе составила 97,9 %.

Наиболее значимым показателем при однофакторном анализе стал уровень Ki67 ≥ 30 (против < 30 %) в резидуальной опухоли ($p = 0,038$), который увеличивает риск рецидива в 3 раза. При многофакторном анализе уровень Ki67 в резидуальной опухоли (≥ 30 % против < 30 %) остаётся статистически значимым неблагоприятным фактором: ОР = 2,85, 95 % ДИ 1,02–8,21, $p = 0,042$, что указывает на более высокий риск в группе с Ki67 ≥ 30 %.

Нам удалось найти только одно исследование, которое сравнивает стандартную и дозоинтенсивную НХТ при люминальном HER(-) РМЖ. Это работа китайских исследователей 2017 г [131]. В исследование были включены 168 пациенток с люминальным В HER2(-) РМЖ с клинической стадией ПА-ШС, которые были рандомизированы на группу с традиционным интервалом доцетаксела (Т) + эпирубина (Е) + циклофосфида (С): ТЕС (группа А), группу с традиционным интервалом введения ЕС с последующим введением паклитаксел (Т) 175 мг/м² (группа В), группу с дозоинтенсивной ТЕС (группа С) и группу с дозоинтенсивной ЕС последовательного с Т (группа D) для НХТ. В группе дозоинтенсивной терапии интервал между курсами составил 14 дней, а в группе традиционной терапии - 21 день; Группы А и С получили по 4 цикла ХТ группы В и D получили 4 цикла комбинированной ХТ ЕС, за которыми последовали 4 цикла Т. Надо отметить, что 83 % больных в исследовании имели Т1-2 (83 %), у 60 % больных имели поражение более 3-х лимфатических узлов, 45 % имели опухоль G3. ППР достигнута у 9,5 % в группе А, 7,1 % в группе В, 30,9 % и 26,1 % в группах С и D соответственно. Однако, надо отметить, что в данное исследование включались больные с положительной экспрессией РП в отсутствие экспрессии РЭ, что, как указывалось выше, в настоящее время

трактуются как не гормонозависимые опухоли, возможно с этим связан достаточно высокий процент пПР в группе дозоинтенсивной ХТ. При медиане наблюдения 43 месяцев 3-летняя БРВ составила 64,7 %, 55,5 %, 87,8 % и 92,1 % в группах А, В, С и D соответственно. Таким образом, выживаемость больных в нашем исследовании (3-летняя БРВ составила 83 %) близка к выживаемости больных в группах дозоинтенсивной терапии в китайском исследовании.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о высокой непосредственной эффективности дозоинтенсивного режима НХТ в прогностически неблагоприятной группе больных местно-распространенным люминальным РМЖ даже при отсутствии увеличения частоты пПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики неoadъювантной и адъювантной лекарственной терапии у пациентов с люминальным HER2(-) РМЖ остаётся сложной задачей ввиду значительной гетерогенности данного подтипа. Мы предприняли дифференцированный подход к выбору тактики неoadъювантной лекарственной терапии при местно-распространённом люминальном HER2(-) подтипе в зависимости от потенциальной гормоночувствительности опухоли. При потенциально высокой гормоночувствительности (РЭ и РП 7-8 баллов, уровень Ki67 < 30 %) всем больным проводилась НГТ. При этом практически все больные были переведены в резектабельное состояние (96,7 %), несмотря на это, что 78,4 % имели ПИВ и ПИС стадии. Важно отметить, что 35 % больных были в пременопаузе. Одним из самых сложных и нерешённых вопросов при проведении НГТ является выбор тактики адъювантной лекарственной терапии. В нашем исследовании АДХТ получили только около 40 % больных, и в основном это были 4 курса ТС. При этом 4-летняя БРВ составила 92,1 %, а ОВ — 97,9 %. Полученные результаты позволяют рассматривать НГТ в качестве приоритетной опции лечения у данной группы пациенток в менопаузе и закладывают основу для её изучения у больных в пременопаузе.

В группе потенциальной умеренной гормоночувствительности (высокий уровень экспрессии РЭ и РП (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 %) больные получали либо НГТ, либо НХТ. После проведения псевдорандомизации не было выявлено отличий в частоте перевода в резектабельное состояние, снижении Ki67, достижении пПР, БРВ и ОВ, при том, что, как и в 1-й группе, только 40 % больных получали АДХТ. Таким образом, полученные данные говорят о сопоставимой эффективности НГТ и НХТ для пациентов с умеренной потенциальной гормоночувствительностью.

Выбор тактики лечения в каждом конкретном случае должен производиться с учетом индивидуальных характеристик пациентов и их предпочтений.

Полученные результаты демонстрируют высокую непосредственную эффективность дозоинтенсивного режима НХТ у пациентов 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). Несмотря на невысокую частоту достижения пПР, а 73 % больных имели ШВ-ШС стадии, 3-летняя БРВ составила 83 %.

Модифицированная нами шкала CPS-EK представляет простой инструмент для оценки риска прогрессирования у пациентов, получивших НГТ, что может помочь улучшить подходы к лечению. Так, 4-летняя БРВ составила 97,5 % при 2-3 баллах против 79,1 % при 4 и более баллах, ОВ при 2-3 баллах составила 98 %, при оценке шкалы \geq 4 баллов – 92,5 %. Высокие показатели выживаемости у больных с CPS-EK 2-3 балла, не получавших АДХТ, говорят о потенциальной возможности использования данной шкалы для выбора тактики адъювантной терапии.

Результаты нашего исследования указывают на необходимость индивидуального подхода к выбору лечебных схем, включая НГТ и НХТ (стандартную или дозоинтенсивную), для обеспечения наилучшего результата лечения пациентов с местно-распространенным люминальным HER2(-) 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 клиничко-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 < 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 ≥ 4 баллах – 79,1 % (ОР для группы ≥ 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 ≥ 4 баллах – 92,5 % (ОР для группы ≥ 4 баллов = 2,56, 95 % ДИ 0,53–12,37, $p = 0,093$). Шкала CPS-ЕК является независимым неблагоприятным прогностическим фактором в многофакторном анализе (≥ 4 балла против 2–3 балла): ОР = 2,95, 95 % 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 ≥ 30 % или РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов + Ki67 < 30 %) и низкой (РЭ 5-6 баллов + РП любые или РЭ 7-8 баллов + РП ≤ 6 баллов + Ki67 ≥ 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 (PERI, CPS-EG), не показали своей прогностической значимости.

Модифицированная нами шкала CPS-ЕК, включающая распространенность опухолевого процесса до и после лечения, а также такие характеристики резидуальной опухоли, как степень экспрессии РЭ 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2) – рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа
- Ki67 – маркер пролиферативной активности опухолевой клетки
- МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа
- PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа
- АДХТ – адьювантная химиотерапия
- АЧН – абсолютное число нейтрофилов
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БРВ – время без прогрессирования
- ВБИЗ – выживаемость без инвазивного заболевания
- ВГН – выше границы нормы
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГТ – гормональная терапия
- ДГТ – дигидротестостерон
- ДИ – доверительный интервал
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИА – ингибиторы ароматазы
- ИОЛ – инфильтрирующие опухоль лимфоциты
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- мРЭ – мембранные рецепторы эстрогенов
- НГТ – неоадьювантная гормональная терапия
- НХТ – неоадьювантная химиотерапия
- ОВ – общая выживаемость
- ОР – отношение рисков

ОСО – органосохраняющие операции

пПР – полная патоморфологическая регрессия

РНК – рибонуклеиновая кислота

РМЖ – рак молочной железы

РА – рецепторы андрогенов

РП – рецепторы прогестерона

РЭ – рецепторы эстрогенов

ТНРМЖ – тройной негативный рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧОО – частота объективных ответов

ХТ – химиотерапия

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божок А.А. Факторы прогноза при раке молочной железы / А.А. Божок, В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов и др. // Современная онкология. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 4–9.
2. Буров Д.А. Клиническое значение экспрессии молекул гистосовместимости (HLA-I, HLA-DR) на клетках рака молочной железы / Д.А. Буров, В.Ю. Сельчук, И.К. Воротников и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2015. – Т. 26. – № 4. – С. 65-70.
3. Григоруk О.Г. Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости / О.Г. Григоруk, Н.А. Михеева, А.Ф. Лазарев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 32–3.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова и др. // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2023. – Вып. 1. – С. 4–22, 104–105, 153–163.
5. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов / Д.Б. Корман // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – № 4. – С. 225–234, 246–270.
6. Кочеткова Я.И. Индивидуализированный подход к выбору тактики неoadьювантной лекарственной терапии при люминальных подтипах рака молочной железы / Я.И. Кочеткова, М.А. Фролова // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – № 3s1. – С. 71–71.
7. 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 и др. // Медицинский алфавит. – 2024. – № 32. – С. 34–39.

8. Кочеткова Я.И. Применение неoadъювантной гормонотерапии при местнораспространенном люминальном раке молочной железы / Я.И. Кочеткова, М.Б. Стенина, А.В. Петровский и др. // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25. – № 2. – С. 136–144.
9. Кочеткова Я.И. Роль экспрессии андрогеновых рецепторов при раке молочной железы. Обзор литературы / Я.И. Кочеткова, М.А. Фролова, М.Б. Стенина // Практическая онкология. – 2023. – Т. 24. – № 2. – С. 174–184
10. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е.Ш. Кулигина // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 4. – С. 203–216.
11. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников и др. // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – Т. 1. – № 2. – С. 16–25.
12. Переводчикова Н.И. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. – Москва : Практика, 2014. – 284 с. – С. 31–41, 147–160.
13. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантная эндокринная терапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 11–19.
14. Семиглазова Т.Ю. Значение молекулярных маркеров при выборе неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, В.В. Семиглазов, Л.В. Филатова и др. // Фарматека. – 2014. – № 17. – С. 57.
15. Сергеев П.В. Биохимическая фармакология : учебное пособие / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. – 624 с.

16. Тюляндин С.А. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2 / С.А. Тюляндин, Е.В. Артамонова, А.Н. Жигулев и др. // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – № 3s2. – С. 35–83.
17. Alba E. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study / E. Alba, J.I. Chacon, A. Lluch et al. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2012. – Vol. 136. – № 2. – P. 487–493.
18. Aleksandarany M.A. Prognostic value of proliferation assay in luminal, HER2-positive and triple-negative biological classes of breast cancer / M.A. Aleksandarany, A.R. Green, A.A. Benhasouna et al. // British Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 108. – № 10. – P. 2177–2188.
19. Allevi G. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer / G. Allevi, C. Strina, D. Andreis et al. // British Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 108. – № 7. – P. 1587–1592.
20. Almasri N.M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan / N.M. Almasri, M. Al Hamad // Breast Cancer Research. – 2005. – Vol. 7. – № 5. – P. R598–R604.
21. Andre F. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer / F. Andre, M.V. Dieci, P. Dubsy et al. // Clinical Cancer Research. – 2013. – Vol. 19. – № 1. – P. 28–33.
22. Arpino G. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome / G. Arpino, V.J. Bardou, G.M. Clark // Breast Cancer Research. – 2004. – Vol. 6. – R149–R156.
23. Barchiesi G. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives / G. Barchiesi, M. Mazzotta, E. Krasniqi et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 3528.

24. Bartlett J.M. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others / J.M. Bartlett, J. Bayani, A. Marshall et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2016. – Vol. 108. – № 9. – P. 1–9.
25. Bastien R.R. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers / R.R. Bastien, A. Rodriguez-Lescure, M.T. Ebbert et al. // *BMC Medical Genomics*. – 2012. – Vol. 5. – P. 44.
26. Bardou V.J. Progesterone receptor status is an independent prognostic variable in early breast cancer: A population-based study / V.J. Bardou, G. Arpino, R.M. Elledge et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 5. – P. 934–939.
27. Bates T. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party / T. Bates, D.L. Riley, J. Houghton et al. // *British Journal of Surgery*. – 1991. – Vol. 78. – № 5. – P. 591–594.
28. Bear H.D. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H.D. Bear, S. Anderson, R.E. Smith et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 13. – P. 2019–2027.
29. Bear H.D. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: a multicenter trial / H.D. Bear, W. Wan, A. Robidoux et al. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 115. – № 8. – P. 917–923.
30. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases / G.T. Beatson // *Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*. – 1896. – Vol. 15. – P. 153–179.

31. Bianchini G. Progesterone receptor status and clinical outcome in luminal breast cancer: A meta-analysis / G. Bianchini, L. Pusztai, S. Pienkowski et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 167. – № 3. – P. 551–561.
32. Birnbaum D. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? (review) / D. Birnbaum, F. Bertucci, C. Ginestier et al. // *International Journal of Oncology*. – 2004. – Vol. 25. – № 2. – P. 249–258.
33. Bland K.I. Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progestin receptors in breast cancer / K.I. Bland, A. Fuchs, J.L. Wittliss // *37th Annual Meeting of the Forum on Fundamental Surgical Problems. Surgical Forum*. – 1981. – Vol. 32. – P. 410–412.
34. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? / M. Brys // *Medical Science Monitor*. – 2000. – Vol. 6. – № 2. – P. 433–438.
35. Bullwinkel J. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells / J. Bullwinkel, B. Baron-Lühr, A. Lüdemann, C. Wohlenberg, J. Gerdes, T. Scholzen // *Journal of Cellular Physiology*. – 2006. – Vol. 206. – № 3. – P. 624–635.
36. Cardoso F. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients / F. Cardoso, L.J. van 't Veer, C. Poncet, J. Lopes Cardoso. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 15_suppl. – P. 506.
37. Carey L.A. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study / L.A. Carey, C.M. Perou, C.A. Livasy et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – № 21. – P. 2492–2502.
38. Carpenter R. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery / R. Carpenter, J.C. Doughty, C. Cordiner et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2014. – Vol. 144. – № 3. – P. 569–576.
39. Castellano I. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers / I. Castellano, E. Allia, V.

Accortanzo et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2010. – Vol. 124. – № 3. – P. 607–617.

40. Castoria G. PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells / G. Castoria, A. Migliaccio, A. Bilancio et al. // *The EMBO Journal*. – 2001. – Vol. 20. – № 21. – P. 6050–6059.

41. Cataliotti L. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” compared to Tamoxifen (PROAcT) trial / L. Cataliotti, A.U. Buzdar, S. Noguchi et al. // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106. – № 10. – P. 2095–2103.

42. Cato A.C. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways / A.C. Cato, A. Nestl, S. Mink // *Science's STKE*. – 2002. – Vol. 138. – re9.

43. Cheang M. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer / M. Cheang, S. Chia, D. Voduc et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2009. – Vol. 101. – № 10. – P. 736–750.

44. Cortazar P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9938. – P. 164–172.

45. Cottu P. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer / P. Cottu, V. D'Hondt, S. Dureau et al. // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 2334–2340.

46. Cowley S.M. Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA / S.M. Cowley, S. Hoare, S. Mosselman et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – Vol. 272. – № 32. – P. 19858–19862.

47. Cuzick J. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer / J. Cuzick, M. Dowsett, S. Pineda et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 32. – P. 4273–4278.

48. De Azambuja E. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients / E. De Azambuja, F. Cardoso, G. de Castro Jr. et al. // *British Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 96. – № 10. – P. 1504–1513.
49. Denkert C. Reply to Ki-67 in breast cancer: a useful prognostic marker! / C. Denkert, G. von Minckwitz // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 2. – P. 542–543.
50. Denkert C. Abstract S1-09: Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as predictive and prognostic biomarker in different subtypes of breast cancer treated with neoadjuvant therapy - A metaanalysis of 3771 patients / C. Denkert, G. von Minckwitz, S. Darb-Esfahani et al. // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 77. – № 4 Supplement. – P. S1-09.
51. Dieci M.V. Tumor-infiltrating lymphocytes and molecular response after neoadjuvant therapy for HR+/HER2- breast cancer: results from two prospective trials / M.V. Dieci, A. Frassoldati, D. Generali et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 163. – № 2. – P. 295–302.
52. Diéras V. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer / V. Diéras, P. Fumoleau, G. Romieu et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 24. – P. 4958–4965.
53. Dowsett M. Assessment of Ki67 in breast cancer: International Ki67 in Breast Cancer Working Group recommendations / M. Dowsett, T.O. Nielsen, R. A'Hern et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2011. – Vol. 103. – № 22. – P. 1656–1664.
54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10179. – P. 1440–1452.

55. Eerola H. Basal cytokeratins in breast tumours among BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families / H. Eerola, M. Heinonen, P. Heikkilä et al. // *Breast Cancer Research*. – 2008. – Vol. 10. – № 1. – P. R17.

56. Eiermann W. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study / W. Eiermann, S. Paepke, J. Appfelstaedt et al. // *Annals of Oncology*. – 2001. – Vol. 12. – № 11. – P. 1527–1532.

57. Elebro K. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort / K. Elebro, S. Borgquist, M. Simonsson et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – № 16. – P. 3640–3650.

58. Ellis M.J. Differential response to neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer according to progesterone receptor status / M.J. Ellis, Y. Tao, J. Luo et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 2. – P. 153–163.

59. Ellis M. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based Curr. Treat. Options in Oncol / M. Ellis, V. Suman, J. Hoog et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 17. – P. 2342–2349.

60. Ellis M.J. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics / M.J. Ellis, Y. Tao, J. Luo et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2008. – Vol. 100. – № 19. – P. 1380–1388.

61. Emens L.A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade / L.A. Emens // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 1597–1611.

62. Esserman L.J. Pathologic Complete Response Predicts Recurrence-Free Survival More Effectively by Cancer Subset: Results From the I-SPY 1 Trial—CALGB 150007/150012 / L.J. Esserman, D.A. Berry, A. DeMichele et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 26. – P. 3242–3249.
63. Finn R. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer / R. Finn, M. Martin, H. Rugo et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 20. – P. 1925–1936.
64. Fioretti F.M. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer / F.M. Fioretti, A. Sita-Lumsden, C.L. Bevan et al. // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2014. – Vol. 52. – № 3. – P. 257–265.
65. Frierson H.F. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the bloom and richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma / H.F. Frierson Jr., R.A. Wolber, K.W. Berean // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1995. – Vol. 103. – № 2. – P. 195–198.
66. Gazet J. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer / J. Gazet, C. Markopoulos, H. Ford et al. // *Lancet*. – 1988. – Vol. 331. – № 8587. – P. 679–681.
67. Gershenwald J.E. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual / J.E. Gershenwald, R.A. Scolyer, K.R. Hess et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 472–492.
68. Gianni L. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy / L. Gianni, J. Baselga, W. Eiermann et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11. – № 24. – P. 8715–8721.
69. Gluz O. Ki-67 as decision marker in luminal breast cancer: Results from the phase 3 ADAPT trial / O. Gluz, U. Nitz, M. Christgen et al. // *The Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 386–398.

70. Goldhirsch A. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013 / A. Goldhirsch, E.P. Winer, A.S. Coates et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 9. – P. 2206–2223.

71. Gonzalez L.O. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors / L.O. Gonzalez, M.D. Corte, J. Vazquez et al. // *BMC Cancer*. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 149.

72. Gradishar W.J. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Gradishar, M.S. Moran, J. Abraham et al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2022. – Vol. 20. – № 6. – P. 691–722.

73. Green M.C. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks / M.C. Green, A.U. Buzdar, T. Smith et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 5983–5992.

74. Guiu S. Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: A 30-year study / S. Guiu, L. Arnould, F. Bonnetain et al. // *Breast*. – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. 301–308.

75. Hähle A. Mechanisms of steroid hormone action: From molecules to physiology / A. Hähle, V. Merk et al. // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17. – № 12. – P. 699–715.

76. Hamy A.S. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy / A.S. Hamy, L. Darrigues et al. // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. e0234191.

77. Heldring N. Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets / N. Heldring, A. Pike, S. Andersson et al. // *Physiological Reviews*. – 2007. – Vol. 87. – № 3. – P. 905–931.

78. Hewitt S.C. Estrogen receptors: new directions in the new millennium / S.C. Hewitt, K.S. Korach // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39. – № 5. – P. 664–675.
79. Hoadley K.A. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype / K.A. Hoadley, V.J. Weigman, C. Fan et al. // *BMC Genomics*. – 2007. – Vol. 8. – № 1. – P. 258.
80. Horimoto Y. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer / Y. Horimoto, A. Arakawa, M. Tanabe et al. // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 550.
81. Howell A. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer / A. Howell, J. Cuzick, M. Baum et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – № 9453. – P. 60–62.
82. Hu R. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu, S. Dawood, M.D. Holmes et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17. – № 7. – P. 1867–1874.
83. Hu Z. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms / Z. Hu, C. Fan, D.S. Oh et al. // *BMC Genomics*. – 2006. – Vol. 7. – № 1. – P. 9.
84. Isola J.J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / J.J. Isola // *The Journal of Pathology*. – 1993. – Vol. 170. – № 1. – P. 31–35.
85. Izzo F. Progesterone receptor activation downregulates GATA3 by transcriptional repression and increased protein turnover promoting breast tumor growth / F. Izzo, F. Mercogliano, L. Venturutti et al. // *Breast Cancer Research*. – 2014. – Vol. 16. – № 6. – P. 491.
86. Jackisch C. Primary endpoint analysis of the GeparDuo-study: preoperative chemotherapy comparing dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0) / C. Jackisch, G. von

Minckwitz, G. Raab et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2002. – Vol. 76. – Suppl 1. – P. S90.

87. Jackisch C. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus – Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts / C. Jackisch, N. Harbeck, J. Huober et al. // *Breast Care*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 211–219.

88. Jain A. Identification of an androgen-dependent enhancer within the prostate stem cell antigen gene / A. Jain // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2002. – Vol. 16. – № 10. – P. 2323–2337.

89. Jensen E.V. The estrogen receptor: a model for molecular medicine (abstract) / A. Jain, A. Lam, I. Vivanco et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 1980–1989.

90. Johnston S. A randomized controlled trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with breast carcinoma of high estrogen receptor content: Long-term results at 20 years of follow-up / S. Johnston, F.S. Kenny, B.M. Syed et al. // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23 – № 9. – P. 2296–2300.

91. Johnston S. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial / S. Johnston, S. Puhalla, D. Wheatley et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37 – № 3. – P. 178–189.

92. Jones R.L. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / R.L. Jones, J. Salter, R. A'Hern et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2009. – Vol. 116 – № 1. – P. 53–68.

93. Kalinsky K. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007

(RxPonder) / K. Kalinsky, W.E. Barlow, F. Meric-Bernstam et al. // *Cancer Research*. – 2021. – Vol. 81. – № 4_Supplement. – P. GS3-00.

94. Khinaifis F. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study Department of Surgery, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia / F. Khinaifis // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 49. – P. 44–48.

95. Krainick-Strobel U.E. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: A phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy / U.E. Krainick-Strobel, W. Lichtenegger, D. Wallwiener et al. // *BMC Cancer*. – 2008. – Vol. 8. – P. 62.

96. Kuroda H. Predictive value of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / H. Kuroda, S. Nakamura, K. Anan et al. // *Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 25. – № 5. – P. 552–559.

97. Kurozumi S. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer / S. Kurozumi, H. Matsumoto, K. Inoue et al. // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13. – № 8. – P. e0201846.

98. Kwa M. Clinical utility of gene expression signatures in early stage breast cancer / M. Kwa, A. Makris, F. Esteva // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 14. – № 10. – P. 595–610.

99. Langley E. Evidence for an anti-parallel orientation of the ligand-activated human androgen receptor dimer / E. Langley, Z.X. Zhou, E.M. Wilson // *Journal of Biological Chemistry*. – 1985. – Vol. 270. – № 50. – P. 29983–29990.

100. Lerebours F. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: Results of the

UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609) / F. Lerebours, S. Rivera, M.-A. Mouret-Reynier et al. // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – № 19. – P. 3032–3040.

101. Li S.P. Predicting Outcome with Ki67 in Primary Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting / S.P. Li, R. Burcombe, M.J. Beresford et al. // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70. – № 24 Suppl. – P. PD07-04.

102. Liao D.J. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland / D.J. Liao, R.B. Dickson // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2002. – Vol. 80. – № 2. – P. 175–189.

103. Liedtke C. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 8. – P. 1275–1281.

104. Loesch D. A randomized, multicenter phase III trial comparing doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk breast cancer [abstract] / D. Loesch, F.A. Greco, J. O'Shaughnessy et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2007. – Vol. 25. – № 18_suppl. – P. 517.

105. Loi S. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02–98 / S. Loi, N. Sirtaine, F. Piette et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 7. – P. 860–867.

106. Loi S. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial / S. Loi, S. Michiels, R. Salgado et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 8. – P. 1544–1550.

107. Loi S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers / S. Loi, D. Drubay, S. Adams et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 7. – P. 559–570.

108. Loibl S. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy / S. Loibl, B. Müller, G. von Minckwitz et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 130. – № 2. – P. 477–487.

109. Makris A. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response / A. Makris, T. Powles, D.C. Allred et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 1998. – Vol. 48. – № 1. – P. 11–20.

110. Mao Y. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis / Y. Mao, Q. Qu, Y. Zhang et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 12. – P. e115103.

111. Marmé F. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / F. Marmé, B. Lederer, J. Blohmer et al. // *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 53. – P. 65–74.

112. Masuda N. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial / N. Masuda, Y. Sagara, T. Kinoshita et al. // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – № 4. – P. 345–352.

113. Mauriac L. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women / L. Mauriac, M. Debled, M. Durand et al. // *Annals of Oncology*. – 2002. – Vol. 13. – № 2. – P. 293–298.

114. Mazouni C. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers / C. Mazouni, S.W. Kau, D. Frye et al. // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol. 18. – № 5. – P. 874–880.

115. Mohammadianpanah M. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial / M. Mohammadianpanah, Y. Ashouri, S. Hoseini et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 132. – № 3. – P. 853–861.

116. Moinfar F. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies / F. Moinfar, M. Okcu, O. Tsybrovskyy et al. // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98. – № 4. – P. 703–711.

117. Moll R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells / R. Moll, W.W. Franke, D.L. Schiller et al. // *Cell*. – 1982. – Vol. 31. – № 1. – P. 11–24.

118. Moore O.S. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast / O.S. Moore, F.W. Foote // *Cancer*. – 1949. – Vol. 2. – № 4. – P. 635–640.

119. Mosselman, S. ER β : Identification and characterization of a novel human estrogen receptor / S. Mosselman, J. Polman, R. Dijkema // *FEBS Letters*. – 1996. – Vol. 392. – № 1. – P. 49–53.

120. Mustacchi G. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly / G. Mustacchi, S. Milani, A. Pluchinotta et al. // *Anticancer Research*. – 1994. – Vol. 14. – № 5B. – P. 2197–2200.

121. Nielsen T.O. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group / T.O. Nielsen, S.C.Y. Leung et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2021. – Vol. 113. – № 7. – P. 808–819.

122. Niemeier L.A. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation / L.A. Niemeier, D.J. Dabbs, S. Beriwal et al. // *Modern Pathology*. – 2010. – Vol. 23. – № 2. – P. 205–212.

123. Nishimura R. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer / R. Nishimura, T. Osako, Y. Okumura et al. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2010. – Vol. 1. – № 5. – P. 747–754.
124. Paik S. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated, node negative breast cancer / S. Paik, S. Shak, G. Tang et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – № 27. – P. 2817–2826.
125. Palmieri C. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer / C. Palmieri, S. Cleator, L. Kilburn et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – № 27. – P. 2817–2826.
126. Pearson G. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions / G. Pearson, F. Robinson, T. Beers Gibson et al. // *Endocrine Reviews*. – 2001. – Vol. 22. – № 2. – P. 153–183.
127. Perou C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sorlie, M.B. Eisen et al. // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – № 6797. – P. 747–752.
128. Piccart-Gebhart M.J. New development in hormone receptor-positive disease / M.J. Piccart-Gebhart // *The Oncologist*. – 2011. – Vol. 16. – Suppl 1. – P. 40–50.
129. Prabhu J.S. A majority of low (1-10 %) ER positive breast cancers behave like hormone receptor negative tumors / J.S. Prabhu, A. Korlimarla, K. Desai et al. // *Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 156–165.
130. Preece P. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study / P. Preece, R. Wood, C. Mackie et al. // *British Medical Journal*. – 1982. – Vol. 284. – № 6320. – P. 869–870.
131. Qiu A.F. Response and prognosis of neoadjuvant dose-dense or standard schedule chemotherapy with anthracyclines and taxanes for Luminal B breast cancer /

A.F. Qiu, Z.L. Miao, G.K. Ge et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2017. – Vol. 97. – № 44. – P. 3466–3470.

132. Rahmanzadeh R. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis / R. Rahmanzadeh, G. Hüttmann, J. Gerdes // *Cell Proliferation*. – 2007. – Vol. 40. – № 3. – P. 422–430.

133. Raghav K.P.S. Progesterone receptor loss identifies hormone receptor-positive breast cancers with poor prognosis / K.P.S. Raghav, J.M. Reuben, H. Gao et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2022. – Vol. 114. – № 3. – P. 437–447.

134. Rakha E.A. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes / E.A. Rakha, M.E. El-Sayed, D. Powe et al. // *European Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 44. – № 1. – P. 73–83.

135. Rakha E.A. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation / E.A. Rakha, D.M. Abd El-Rehim, C. Paish et al. // *The Journal of Pathology*. – 2006. – Vol. 208. – № 4. – P. 495–506.

136. Rangel N. The role of the AR/ER ratio in ER-positive breast cancer patients in Endocrine-Related Cancer / N. Rangel, M. Rondón-Lagos, L. Annaratone et al. // *Endocrine-Related Cancer*. – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 163–172.

137. Rastogi P. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes / P. Rastogi, J. O’Shaughnessy, M. Martin et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 9. – P. 987–993.

138. Reiman J.M. Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression / J.M. Reiman, M. Kmiecik, M.H. Manjili et al. // *Seminars in Cancer Biology*. – 2007. – Vol. 17. – № 4. – P. 275–287.

139. Reinert T. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer / T. Reinert, R. Goncalves, M.J. Ellis // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 23.

140. Robertson J.F. Mastectomy of tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up / J.F. Robertson, I.O. Ellis, C.W. Elston et al. // *European Journal of Cancer*. – 1992. – Vol. 28. – № 4-5. – P. 908–910.

141. Robertson J.F. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting long-term outcome in early breast cancer. The POETIC Trial (CRUK/07/015) / J.F. Robertson, M. Dowsett, J.M. Bliss et al. // *Cancer Research*. – 2018. – Vol. 78. – № 4 Suppl. – P. GS1-04.

142. Rouzier R. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy / R. Rouzier, C.M. Perou, W.F. Symmans et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11. – № 16. – P. 5678–5685.

143. Salgado R. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 2. – P. 259–271.

144. Saura C. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial / C. Saura, D. Hlauschek, M. Oliveira et al. // *The Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 1226–1238.

145. Schonk D.M. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10 / D.M. Schonk, H.J. Kuijpers, E. van Drunen et al. // *Human Genetics*. – 1989. – Vol. 83. – № 3. – P. 297–2979.

146. Semiglazov V. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4, N1-2, M0) / V. Semiglazov, A.

Kletsel, E. Zhiltzova et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 16_suppl. – P. 585.

147. Senovilla L. An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy / L. Senovilla, I. Vitale, I. Martins et al. // *Science*. – 2012. – Vol. 337. – № 6102. – P. 1678–1684.

148. Silva L.R.D. Association of Menopausal Status, Expression of Progesterone Receptor and Ki67 to the Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Breast Cancer / L.R.D. Silva, R.F. Vargas, J.Y. Shinzato et al. // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2019. – Vol. 41. – № 12. – P. 710–717.

149. Smith I.E. IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial / I.E. Smith, M. Dowsett, S.R. Ebbs et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 22. – P. 5108–5116.

150. Sorlie T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sorlie, C.M. Perou, R. Tibshirani et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2001. – Vol. 98. – № 19. – P. 10869–10874.

151. Sorlie T. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets / T. Sorlie, R. Tibshirani, J. Parker et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2003. – Vol. 100. – № 14. – P. 8418–8423.

152. Sotiriou C. Gene expression profiles derived from fine needle aspiration correlate with response to systemic chemotherapy in breast cancer / C. Sotiriou, T.J. Powles, M. Dowsett et al. // *Breast Cancer Research*. – 2002. – Vol. 4. – № 3. – P. R3.

153. Sparano J.A. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative

breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score (Meeting Abstract) / J.A. Sparano, R.J. Gray, W.C. Wood et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 15_suppl. – P. LBA1.

154. Spring L. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Spring, A. Gupta, K.L. Reynolds et al. // *JAMA Oncology*. – 2016. – Vol. 2. – № 11. – P. 1477–1486.

155. Symmans W.F. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 28. – P. 4414–4422.

156. Tanei T. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / T. Tanei, A. Shimomura, K. Shimazu et al. // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 37. – № 2. – P. 155–161.

157. Taylor C.T. Using Oncotype DX breast recurrence score® assay to define the role of neoadjuvant endocrine therapy in early-stage hormone receptor-positive breast cancer / C.T. Taylor, J. Meisel, A.J. Foreman et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2023. – Vol. 199. – № 1. – P. 91–98.

158. Thornton M.J. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma / M.J. Thornton, H.V. Williamson, K.E. Westbrook et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 26. – № 10. – P. 3166–3177.

159. Tsang J.Y. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers / J.Y. Tsang, Y.B. Ni, S.K. Chan et al. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21. – № 7. – P. 2218–2228.

160. Untch M. Intensive Dose-Dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for High-Risk primary Breast Cancer / M. Untch, V. Möbus, W. Kuhn et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 18. – P. 2938–2945.

161. Verrill M. Anglo-Celtic IV: first results of a UK national cancer research network randomised phase 3 pharmacogenetic trial of weekly versus 3 weekly paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (ABC) [abstract] / M. Verrill, J. Lee, D. Cameron et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 18_suppl. – P. LBA1005.

162. Villacampa G. Pre-operative ribociclib plus letrozole versus chemotherapy: Health-related quality of life outcomes from the SOLTI CORALLEEN trial / G. Villacampa, C. Falato, L. Paré et al. // *European Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 174. – P. 232–242.

163. Vincent-Salomon A. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy / A. Vincent-Salomon, A. Rousseau, M. Jouve et al. // *European Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – № 10. – P. 1502–1508.

164. Von Minckwitz G. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. Von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 15. – P. 1796–1804.

165. Von Minckwitz G. German Preoperative Adriamycin-Docetaxel and German Adjuvant Breast Cancer Study Groups. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study / G. Von Minckwitz, S.D. Costa, G. Raab et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – № 15. – P. 3506–3515.

166. Von Minckwitz G. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by Docetaxel every 21 days compared with Doxorubicin and Docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO Study of the

German Breast Group / G. Von Minckwitz, G. Raab, A. Caputo et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 12. – P. 2676–2685.

167. Wada N. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the Treatment / N. Wada, S. Asaga, C. Yamauchi et al. // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70. – № 24 Suppl. – P. P3-10-28.

168. Wang X. Neoadjuvant endocrine therapy for strongly hormone receptor-positive and HER2-negative early breast cancer: results of a prospective multi-center study / X. Wang, Z. Fan, X. Wang et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2022. – Vol. 195. – № 3. – P. 301–310.

169. West N.R. Tumor-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in estrogen receptor-negative breast cancer / N.R. West, S.E. Kost, S.D. Martin et al. // *British Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 108. – № 1. – P. 155–162.

170. Wright J.L. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Vs Chemotherapy in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer. / J.L. Wright, K. Saigal, I.M. Reis et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 40. – № 5. – P. 490–497.

171. Yamaguchi R. Change in the mitotic index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic parameter in luminal breast cancer / R. Yamaguchi, R. Horii, I. Maeda et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 153. – № 1. – P. 25–32.

172. Yaşar P. Molecular mechanism of estrogen receptor signaling / P. Yaşar, G. Ayaz, S.D. User et al. // *Reproductive Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 4–20.

173. Yau C. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis / C. Yau, M. Osdoit et al. // *Cancer Research*. – 2020. – Vol. 80. – № 4 Suppl. – P. GS5-01.

174. Yerushalmi R. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential / R. Yerushalmi, S. Woods, M.M. Hayes, K.A. Gelmon // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11. – № 2. – P. 174–183.