

На правах рукописи

Беккелдиева Нестан

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СТАТУСА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ **Семиглазов Владимир Федорович**

Официальные оппоненты:

Бит-Сава Елена Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (молочных желез) (Санкт-Петербург)

Манихас Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии (Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «_____» 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «_____» 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,

доктор медицинских наук, доцент

Филатова Лариса Валентиновна

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает преобладающее место среди онкологических заболеваний у женского населения во всем мире (Sung H. et al. 2021). Согласно статистическим данным, в 2018 году было диагностировано свыше 2 100 000 случаев заболевания раком молочной железы. Согласно прогнозам Международного агентства по исследованию рака (IARC), основанным на данных исследования GLOBOCAN Cancer Tomorrow, ожидается существенный рост онкологических заболеваний. К 2040 году ожидается увеличение числа новых случаев более чем на 46% (Bray F et.al. 2018). При этом у постменопаузальных женщин риск развития рака молочной железы превышает аналогичный показатель для пременопаузальных женщин более чем в 10 раз. Около 645 000 случаев РМЖ было выявлено у пременопаузальных женщин и 1 400 000 случаев у постменопаузальных женщин, при этом в каждой менопаузальной группе произошло более 130 000 и 490 000 смертей соответственно (Heer E. 2020. В Российской Федерации в 2023 году было выявлено 81 784 случая рака молочной железы, что составило 19,1% всех пациентов со злокачественными новообразованиями и 20,8% всех пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), наблюдающихся более 5 лет (Мерабишвили В.М., 2023; Каприн А.Д., 2024; Семиглазов В.Ф., 2017).

Системная терапия для операбельных пациентов с РМЖ улучшила результаты и, таким образом, стала стандартным лечением (Каприн А.Д., 2016; Семиглазов В.Ф., 2014; Семиглазов В.Ф., 2015). В последнее время разрабатываются новые молекулярные целевые препараты и схемы на основе прогнозируемой чувствительности для определенных гистологических типов рака молочной железы. Системная терапия выбирается в соответствии с риском рецидива, при этом пациенты с высоким риском получают агрессивное системное лечение с адекватной дозой и продолжительностью (Shien T., 2019). Разработка мощных конъюгатов антитела с лекарственным средством к HER2 (ADC) недавно позволила эффективно воздействовать даже на низкую

экспрессию HER2. Важно отметить, что исследование фазы III DESTINY-Breast04 (DB-04) продемонстрировало, что трастузумаб-дерукстекан (T-DXd) улучшает общую выживаемость (ОВ) по сравнению с традиционной химиотерапией среди пациентов с предварительно пролеченным метастатическим раком молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2 (Семиглазов В.Ф., 2023; Tarantino P., 2022). Эти предварительные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения клинической значимости низкой экспрессии HER2 при РМЖ.

У молодых женщин с РМЖ заболевание протекает более агрессивно и показатели выживаемости ниже, чем у женщин старшего возраста (Мерабишвили В.М., 2024, Anders C.K., 2008). Молодые женщины недостаточно представлены в крупных современных исследованиях, оценивающих модели стратификации риска и молекулярные программы, в результате чего молодые пациенты подвергаются риску чрезмерного лечения исключительно по возрастным соображениям (Jemal A et al. 2007). Эти факторы способствуют психосоциальному стрессу, который в этой группе населения выше, чем у женщин старшего возраста при установлении диагноза, так и при последующем лечении и наблюдении.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска эффективной системной терапии особенно у молодых (пременопаузальных) женщин. Ожидается, что разработка более эффективного системного лечения приведет к увеличению безрецидивной и общей выживаемости, что подтверждает актуальность запланированного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное количество исследований по эффективности НАХТ, в большинстве работ касающихся как отдаленных результатов, так и факторов, влияющих на эти результаты, анализ проводится в одной группе, без разделения по менопаузальному статусу. Такой подход растворяет данные о

пациентах, не позволяя объективно оценить результаты лечения больных. Большинство авторов считают, что РМЖ у пременопаузальных пациентов протекает более агрессивно [39, 135]. В свете современных методов лечения, которые постоянно развиваются, истинность этого утверждения на текущий момент остается предметом дискуссий.

Цель исследования

Оценить эффективность системной терапии у пациентов с диагнозом ранний рак молочной железы в зависимости от менопаузального статуса.

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты лечения (безрецидивную и общую выживаемость) пациентов с ранним РМЖ в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли.
2. Определить эффективность неоадъювантной системной терапии у пациентов с ранним РМЖ в зависимости от менопаузального статуса.
3. Определить прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 (HER2-low) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов.
4. Сравнить эффективность двойной таргетной терапии в достижении полного патоморфологического ответа опухоли у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов.

Научная новизна исследования

1. Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости у пациентов с диагнозом РМЖ в зависимости от уровня экспрессии HER2 и HR-статуса у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов.

2. Определен удельный вес HER2-low опухолей при РМЖ у пациентов в зависимости от менопаузального статуса.

3. Проведен сравнительный анализ эффективности двойной таргетной терапии в достижении полного патоморфологического регресса опухоли при HER2-позитивном РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ эффективности системной терапии в различных возрастных группах будет способствовать усовершенствованию рекомендаций по созданию более эффективных терапевтических схем для лечения рака молочной железы (РМЖ).

Изучение прогностического значения низкой экспрессии HER2 поможет оптимизировать рекомендации для терапии пациентов с HER2-low РМЖ, что откроет новые перспективы для персонализации лечения и повышения уровня выживаемости. Эти данные служат фундаментом для будущих исследований, которые будут сосредоточены на уточнении прогностической значимости HER2-low.

Методология и методы исследования

Методологической базой исследования послужил канцер-регистр, включающий информацию о пациентах отделения опухолей молочной железы. За период с 2011 года в регистре накоплены данные более чем о восьми тысячах больных.

Первая часть ретроспективного исследования основана на анализе 265 пациентов с РМЖ II стадии, которым проводилось комплексное лечение. В данное исследование включались пациенты, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2011 года по 2019 год. Вторая часть ретроспективного исследования основана на анализе 124 пациентов с РМЖ II стадии, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия и двойная

таргетная блокада, с последующим хирургическим и адьювантным лечением. В данное исследование включались пациенты, получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2020 года по 2022 год.

В основе исследования лежит комплексный подход к научному познанию, четко сформулированные цели и детально проработанная система задач. На базе сформированной методологии создан структурированный план диссертационного исследования, а также выдвинуты обоснованные научные гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы и статистически обработаны результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Выписка № 10/281 из протокола внеочередного заседания № 23 от 28.09.2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. У постменопаузальных женщин, закончивших неоадьювантную системную терапию, риск рецидива заболевания ниже в 1,9 раз, по сравнению с пременопаузальными пациентами.
2. Удельный вес HER2-low опухолей чаще наблюдается у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными.
3. Оценка прогноза у пациентов с HER2-low vs HER2+ vs HER2-0, не показало достоверных статистических различий, независимо от менопаузального статуса.
4. Применение неоадьювантной химиотаргетной терапии, включающей двойную таргетную блокаду HER2, позволило достичь полный патоморфологический ответ у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов в равной степени.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена соответствием используемых статистических методов поставленной цели, задачам, достаточным объемом выборки (265 пациентов в первой части ретроспективного исследования, 124 пациента во второй части ретроспективного исследования), воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в 2022 и 2023 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на IX Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (12-14 февраля 2025 г., Москва).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 4 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов докторских диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической деятельности отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Акт внедрения от 02.07.2025).

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимала участие в планировании исследования, в частности в определении темы, целей и задач исследования, разработке дизайна исследования. Автор провела самостоятельный анализ научной литературы, как отечественной, так и зарубежной, с целью определения степени актуальности исследования. Соискатель принимала личное участие в отборе пациентов в исследование на основании критериев включения. Автор принимала непосредственное участие в обследовании и основных этапах лечения пациентов, включая участие в проведении системной терапии, хирургического лечения и динамическом наблюдении пациентов. На этапе анализа полученных результатов личный вклад автора заключался в обобщении, статистическом анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных научных публикаций и представлении результатов исследования диссертационной работы на научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировал обсуждение результатов исследования, сформулировал обоснованные выводы и предложил практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа «Эффективность системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п.10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах, включает в себя 23 таблицы и 33 рисунка. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Выводы» и «Список литературы».

Список литературы состоит из 136 источников, в том числе 21 отечественных и 115 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа основана на анализе базы данных канцер-регистра, включающей пациентов отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 2011 года, содержащей сведения о более чем 8000 пациентов.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Выписка №10/281 из протокола внеочередного заседания №23 от 28.09.2022 г.).

Первая часть ретроспективного анализа

Дизайн первой части ретроспективного исследования

Тип исследования: ретроспективное когортное одноцентровое исследование 265 пациентов от 28 до 78 лет с ранним РМЖ II стадии. После морфологической верификации инвазивной карциномы молочной железы всем пациентам проводилось определение молекулярно-биологического (суррогатного) подтипа РМЖ, основанное на патоморфологической (ИГХ) оценке уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), HER2, Ki-67, гистологической степени злокачественности (G). Диагностика стадии заболевания осуществлялась у всех пациентов посредством стандартного комплекса обследований, который содержал: УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока, Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, УЗИ органов малого таза, остеосцинтиграфия, МРТ головного мозга с контрастом (для опухолей, имеющих биологически агрессивный биологический подтип – ТНРМЖ/HER2+), Молекулярно-генетическое тестирование на часто встречающиеся мутации (BRCA1/2).

После определения стадии заболевания пациенты по показаниям получили неоадъювантную системную терапию в зависимости от ИГХ подтипа и стадии заболевания, согласно действующим на момент лечения рекомендациям, с последующим хирургическим лечением и адъювантной системной терапией.

Основные критерии включения в первую часть ретроспективного исследования: гистологически подтвержденный РМЖ стадия II, проведенное хирургическое лечение в рамках комплексного лечения РМЖ. Критерии исключения пациентов из исследования включали следующие параметры: I, III, IV стадии РМЖ, прогрессирование болезни во время лечения, отсутствие информации о менопаузальном статусе пациента в медицинских документациях. Дизайн первой части ретроспективного исследования представлен на рисунке 1.

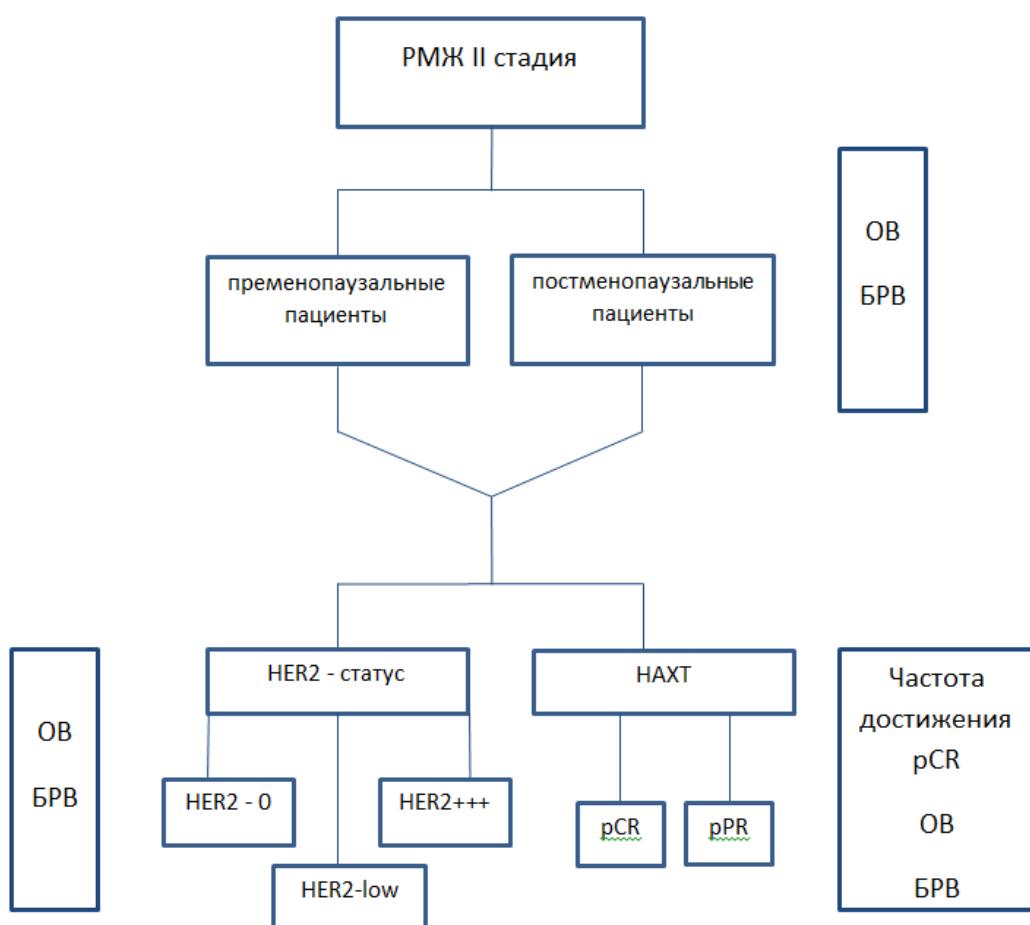


Рисунок 1 – Дизайн первой части ретроспективного исследования

Общая клиническая характеристика пациентов первой части ретроспективного исследования

Ретроспективный дизайн исследования был использован для сбора данных пациентов, закончивших комплексное лечение на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2011 по 2019 г.

Из проанализированных пациентов в окончательный анализ включены 265 пациентов. Все включенные пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от менопаузального статуса:

1 группа: 159 (60%) пациентов, женщины в пременопаузе.

2 группа: 106 (40%) – пациентов, женщины в постменопаузе.

Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов

Характеристика	Категории	Менопаузальный статус	
		женщины в пременопаузе	женщины в постменопаузе
Общее количество пациентов		159	106
Гистологический подтип	NST	159 (100,0%)	102 (96,2%)
	Дольковая	0 (0,0%)	4 (3,8%)
Grade	G1	5 (3,1%)	3 (2,8%)
	G2	71 (44,7%)	62 (58,5%)
	G3	83 (52,2%)	41 (38,7%)
Биологический подтип	HR+/HER2-/Ki67<25%	23 (14,4%)	22 (20,7%)
	HR+/HER2-/Ki67>25%	35 (22,0%)	16 (15,1%)
	HR+/HER2+++	33 (20,8%)	25 (23,6%)
	HR-/HER2+++	17 (10,7%)	18 (17,0%)
	THP	51 (32,1%)	25 (23,6%)

НАХТ	нет	50 (31,4%)	39 (36,8%)
	да	109 (68,6%)	67 (63,2%)
Неоадьювантная химиотаргетная	нет	131 (82,4%)	87 (82,1%)
	да	28 (17,6%)	21 (17,9%)
Неоадьювантная гормонотерапия	нет	155 (97,5%)	94 (88,7%)
	да	4 (2,5%)	12 (11,3%)
Объем операции	МЭ	96 (60,4%)	54 (50,9%)
	ОСО	63 (39,6%)	52 (49,1%)
HR	+	91 (57,2%)	63 (59,4%)
	-	68 (42,8%)	43 (40,6%)
Овариальная супрессия	да	19 (11,9%)	0 (0,0%)
	нет	140 (88,1%)	106 (100,0%)
Адьювантная гормонотерапия	нет	70 (44,1%)	43 (40,6%)
	да	89 (55,9%)	63 (59,4%)
Адьювантная химиотерапия	нет	101 (63,5%)	72 (67,9%)
	да	58 (36,5%)	34 (32,1%)
Адьювантная таргетная терапия	нет	110 (69,2%)	66 (62,3%)
	да	49 (30,8%)	40 (37,7%)
ЛТ	нет	37 (23,3%)	26 (24,5%)
	да	122 (76,7%)	80 (75,5%)

Вторая часть ретроспективного исследования

Дизайн второй части ретроспективного исследования

Тип исследования: ретроспективное когортное одноцентровое исследование 124 пациентов от 27 до 72 лет с ранним РМЖ II стадии, которым проводилось комплексное лечение.

Основные критерии включения в первую часть ретроспективного исследования: гистологически подтвержденный HER2-позитивный (3 балла по

иммуногистохимическому анализу или 2 балла и амплификация гена HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) РМЖ стадия II, проведенная неоадьювантная системная терапия по схемам DHP или DCHP или АС-ТНР, проведенное хирургическое лечение. Критерии исключения пациентов из исследования включали следующие параметры: проведенное неоадьювантное системное лечение без двойной таргетной терапии, прогрессирование заболевания во время лечения, отсутствие описания степени достижения патоморфологического ответа на неоадьювантную терапию в гистологическом заключении после хирургического вмешательства.

Графическое изображение дизайна второй части ретроспективного исследования представлено на рисунке 2.

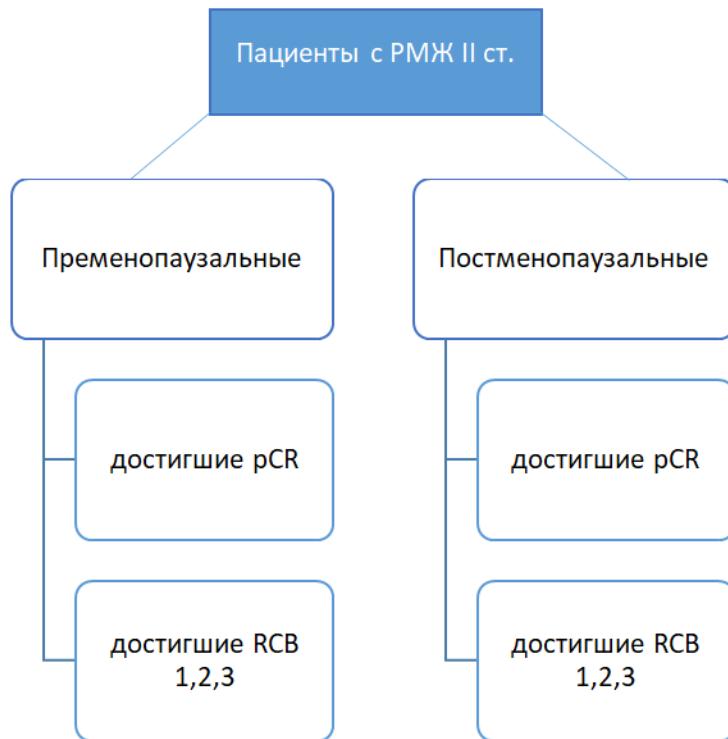


Рисунок 2 – Дизайн второй части ретроспективного исследования

Общая клиническая характеристика пациентов

Из 238 проанализированных пациентов с HER2-позитивным статусом, в окончательный анализ включены 124 пациента со II клинической стадией, которым проводилось комплексное. После окончания неоадьювантной системной терапии, выполнялось хирургическое лечение, с дальнейшим

гистологическим исследованием, с оценкой степени достижения патоморфологического ответа по RCB. Все включенные пациенты были распределены на 2 группы, в зависимости от менопаузального статуса. В первую группу вошли пременопаузальные пациенты, во вторую группу – постменопаузальные. Схемы неоадьювантной системной терапии:

1. АС-Т-НР (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21, 4 цикла).

2. DCHP (доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC6 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день, 6 циклов).

3. DHP (доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день, 6 циклов). После окончания неоадьювантной системной терапии, выполнялось хирургическое лечение, с дальнейшим гистологическим исследованием, с оценкой степени достижения патоморфологического ответа по шкале RCB, по шкале RCB, ранжированной от 0 до III:

- RCB – 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;
- RCB – I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB – II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36-3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB – III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Таблица 2 – Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов

Характеристика	Менопаузальный статус	
	женщины в пременопаузе	женщины в постменопаузе
Общее количество	77	47
Средний возраст	40 лет	55 лет

(c)T	1	6 (7,8%)	3 (6,4%)
	2	71 (92,2%)	44 (93,6%)
(c)N	0	34 (44,2%)	24 (51,1%)
	1	43 (55,8%)	23 (48,9%)
G	2	51 (66,2%)	17 (36,2%)
	3	26 (33,8%)	30 (63,8%)
Биологический подтип (ИГХ)	HR-/HER2+	34 (44,2%)	28 (59,6%)
	HR+/HER2+	43 (55,8%)	19 (40,4%)
Схемы неоадъювантной химиотерапии	TCHP	47 (61,0%)	28 (59,6%)
	AC- +трастузумаб+пертузумаб	27 (35,1%)	14 (29,8%)
	DHP	3 (3,9%)	5 (10,6%)
Объем операции	OCO	30 (38,9%)	32 (68,1%)
	MЭ	47 (61,1%)	15 (31,9%)
(p)T	0	47 (61,0%)	36 (76,6%)
	1	19 (24,7%)	10 (21,3%)
	is	11 (14,3%)	1 (2,1%)
(p)N	0	71 (92,2%)	44 (93,6%)
	1	5 (6,5%)	2 (4,3%)
	2	1 (1,3%)	1 (2,1%)
RCB	pCR (RCB0)	58 (75,3%)	36 (76,6%)
	RCB1	10 (13,0%)	7 (14,9%)
	RCB2	5 (6,5%)	4 (8,5%)
	RCB3	4 (5,2%)	0 (0,0%)
Адъювантная таргетная терапия	Трастузумаб-эмтанзин	12 (15,6%)	8 (17,0%)
	Трастузумаб	59 (76,6%)	36 (76,6%)
	Трастузумаб+Пертузумаб	6 (7,8%)	3 (6,4%)
Адъювантная гормонтерапия	ИА	13 (16,9%)	15 (31,9%)
	Тамоксифен	30 (38,9%)	4 (8,5%)
	нет	34 (44,2%)	28 (59,6%)

Лучевая терапия	да	40 (51,9%)	39 (83,0%)
	нет	37 (48,1%)	8 (17,0%)

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Показатели и кривые безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости оценивали по методу Каплана-Майера. Анализ выживаемости проводился также по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск оценивается как функциональная зависимость, где ключевым параметром выступает временной фактор. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнение процентных долей при анализе «четырехпольных таблиц сопряженности» выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (OR; 95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка показателей выживаемости

1.1. Оценка показателей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса

Одной из главных задач исследования была оценка показателей 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, не имели статистически значимых различий в обеих группах пациентов (77,2% у пременопаузальных и 85,6% у постменопаузальных, $p=0,105$). Также не выявлено достоверных отличий в показателях общей выживаемости в двух группах (96,8% против 95,1%, $p=0,522$) (Рисунок 3, 4).

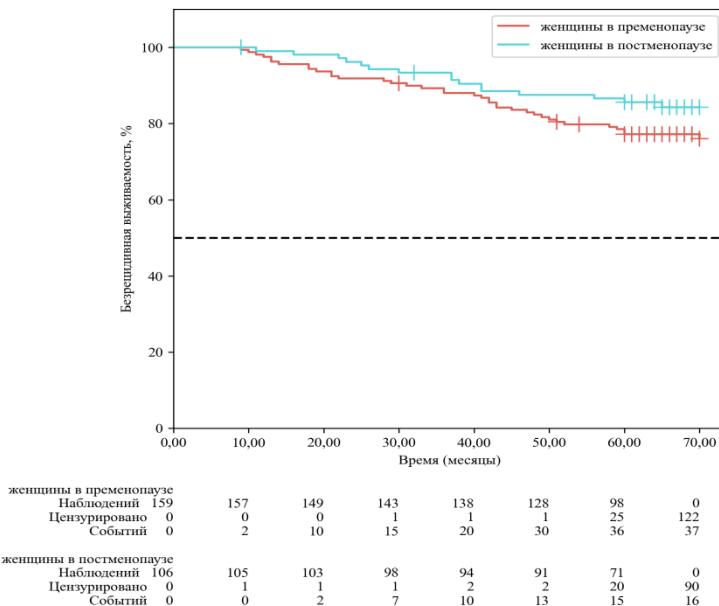


Рисунок 3 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier

(5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса

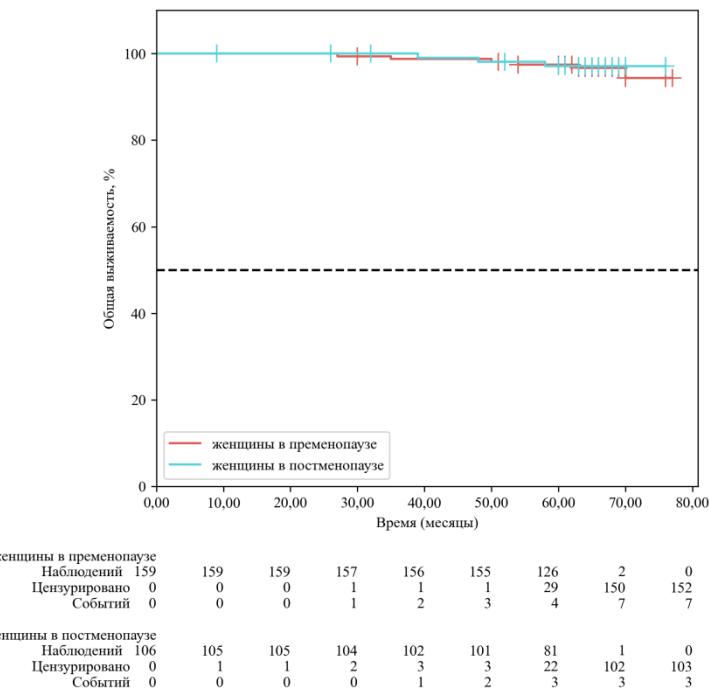


Рисунок 4 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) в зависимости от менопаузального статуса

1.2. Оценка показателей выживаемости у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, в зависимости от биологического подтипа опухоли

Анализ отдаленных результатов у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, оценивалась в зависимости от биологического подтипа опухоли. При HR+/HER2-негативном подтипе у пременопаузальных пациентов показатели БРВ и ОВ не отличались от показателей постменопаузальных пациентов (БРВ - 76,2% против 86,1%, $p=0,265$; ОВ - 94,8% против 100,0%, $p=0,151$). При HER2-позитивном подтипе показатели БРВ и ОВ не имели статистически значимых отличий в обеих группах пациентов (БРВ 78,0% против 90,7%, $p=0,170$; ОВ 98,0% против 95,3%, $p=0,877$). ТНРМЖ выявлен преимущественно у молодых пациентов (51 (32,1%) пременопаузальных и 25 (23,6%) постменопаузальных). В обеих группах пациентов показатели БРВ были

одинаковыми (74,5% и 76,0%, $p=0,959$). Показатели 5-летней ОВ также были равны в обеих группах 94,1% и 95,8%, $p=0,749$.

2. Анализ эффективности неоадъювантной системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса

Из 265 пациентов неоадъювантная терапия была проведена 237 (89,4%) пациентам. Из них: 139 (58,6%) пременопаузальных и 98 (41,5%) постменопаузальных пациентов. В постменопаузальной группе выявлено преимущество показателей 5-летней БРВ при сравнении 2-х групп, закончивших неоадъювантную системную терапию (85,5% против 74,7%, $p=0,033$). В постменопаузальной группе риск рецидива был меньше в 1,903 раз. Не выявлено достоверных отличий в показателях ОВ в двух группах (96,8% против 94,4%, $p=0,642$) (Рисунок 5).

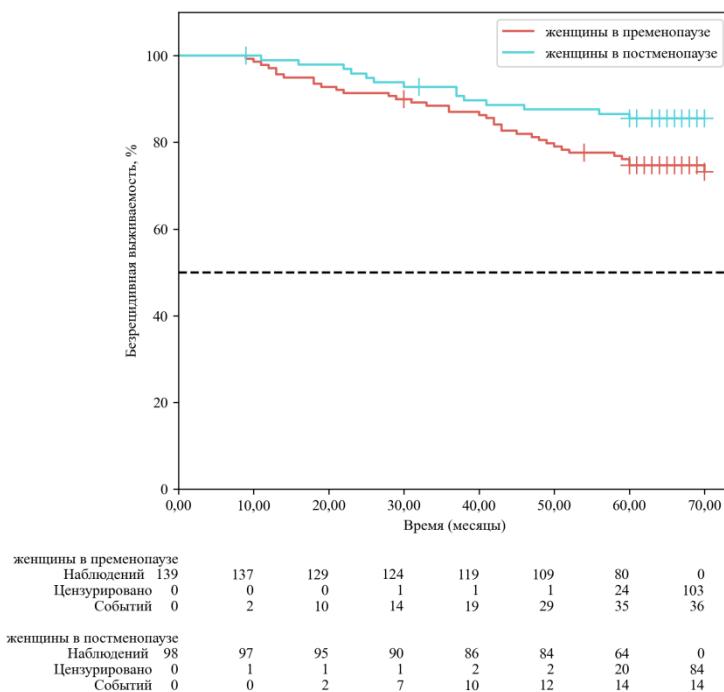


Рисунок 5 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов, закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса

3. Определение прогностического значения низкого уровня экспрессии HER2 (HER2-low) в разных возрастных группах

3.1. Определение удельного веса HER2-low опухолей при различных биологических подтипах рака молочной железы, в зависимости от менопаузального статуса

Из 159 пременопаузальных женщин у 50 (31,4%) пациенток выявлен HER2-low, из которых 39 (24,6%) HR+ и 11 (6,9%) HR-. Из 106 постменопаузальных женщин у 47 (44,4%) пациенток выявлен HER2-low, из которых 32 (30,2%) HR+ и 15 (14,2%) HR-. HER2-low опухоли чаще наблюдаются у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными, 44,3% против 31,4% ($p<0,001$) (Рисунок 6).

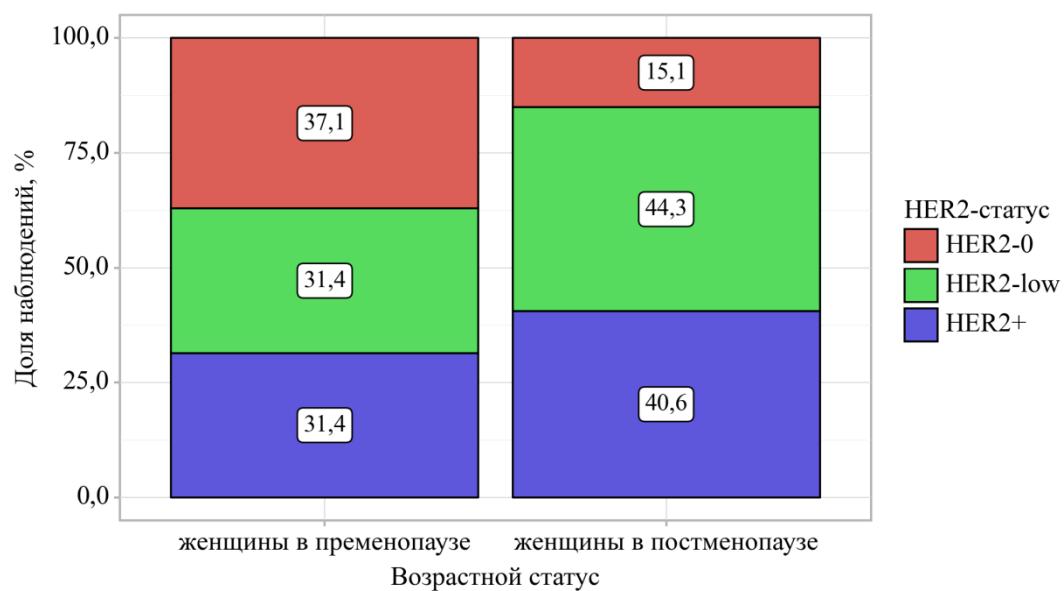


Рисунок 6 – Распределение пре- и постменопаузальных пациентов в зависимости от HER2-статуса ($p<0,001$)

3.2. Анализ отдаленных результатов (безрецидивная и общая выживаемость) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов в зависимости от HR- и HER2-статуса

Для оценки показателей выживаемости, пременопаузальные и постменопаузальные пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от статуса HER2.

Таблица 3 – Показатели 5-летней выживаемости у пременопаузальных пациентов, в зависимости от HER2-статуса

Выживаемость	HER2-0		HER2-low		HER2+		p
БРВ	79,4	66,5-87,7	73,9	59,4-84,0	78,0	63,8-87,2	0,672
ОВ	98,3	88,4-99,8	90,7	76,7-96,5	94,8	80,2-98,7	0,369

Показатели БРВ у пременопаузальных пациентов с HER2-low не отличались, в сравнении с показателями пациентов с HER2-0 и HER2+ (73,9% против 79,4% против 78,0%, p=0,672).

Таблица 4 – Показатели 5-летней выживаемости у постменопаузальных пациентов в зависимости от HER2-статуса

Выживаемость	HER2-0		HER2-low		HER2+		p
БРВ	87,5	58,6-96,7	80,1	65,3-89,1	88,1	73,7-94,9	0,532
ОВ	100,0	100,0-100,0	97,8	85,3-99,7	95,3	82,7-98,8	0,514

У постменопаузальных пациентов, так же как и у пременопаузальных, не было существенных различий в показателях БРВ в подгруппе с HER2-low, в сравнении с показателями пациентов с HER2-0 и HER2+ (80,1% против 87,5% против 88,1%, p=0,532) (Таблица 3,4). Далее был проведен анализ безрецидивной

и общей выживаемости между группами в зависимости от HR и HER2-статусов у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов:

1. HR+/HER2-low vs HR+/HER2-0.
2. HR-/HER2-low vs HR-/HER2-0.
3. HR+/HER2-low vs HR+/HER2+.

У пременопаузальных пациентов, показатели БРВ были низкие в обеих группах при сравнении HR-/HER2-low и HR-/HER2-0, 72,7% против 75,0% ($p=0,795$). У постменопаузальных пациентов, показатели БРВ при сравнении HR-/HER2-low и HR-/HER2-0 составили 73,3% против 80,0% ($p=0,710$). Показатели ОВ у пременопаузальных пациентов составили в группе HR-/HER2-low 81,8%, в группе HR-/HER2-0 97,5% ($p=0,080$), у постменопаузальных 93,3% против 80,0% ($p=0,710$). Показатели БРВ были достоверно низкие в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2+, 74,3% против 93,9% ($p=0,010$). Показатели ОВ не имели статистически значимой разницы, 94,1% и 100,0% ($p=0,140$). У постменопаузальных пациентов, показатели БРВ были низкие в обеих подгруппах, 83,3% и 88,0% ($p=0,415$). Показатели ОВ были равны в группе HR+/HER2+ 96,0% против HR+/HER2-low 100,0% ($p=0,209$).

4. Анализ эффективности двойной таргетной терапии в достижении патоморфологического регресса (по RCB) опухоли у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов

Проведен анализ эффективности неоадьювантной системной терапии по схемам с двойной таргетной терапией, в достижении частичного и полного патоморфологического ответов при HER2-позитивном РМЖ. У пременопаузальных пациентов полный патоморфологический ответ (pCR) достигнут у 58 (75,3%) из 77 пациентов, у постменопаузальных у 36 (76,6%) из 47 ($p=0,442$). Частичный патоморфологический регресс достигнут у 19 (24,7%) пременопаузальных пациентов, у 11 (23,4%) постменопаузальных пациентов (Рисунок 7).

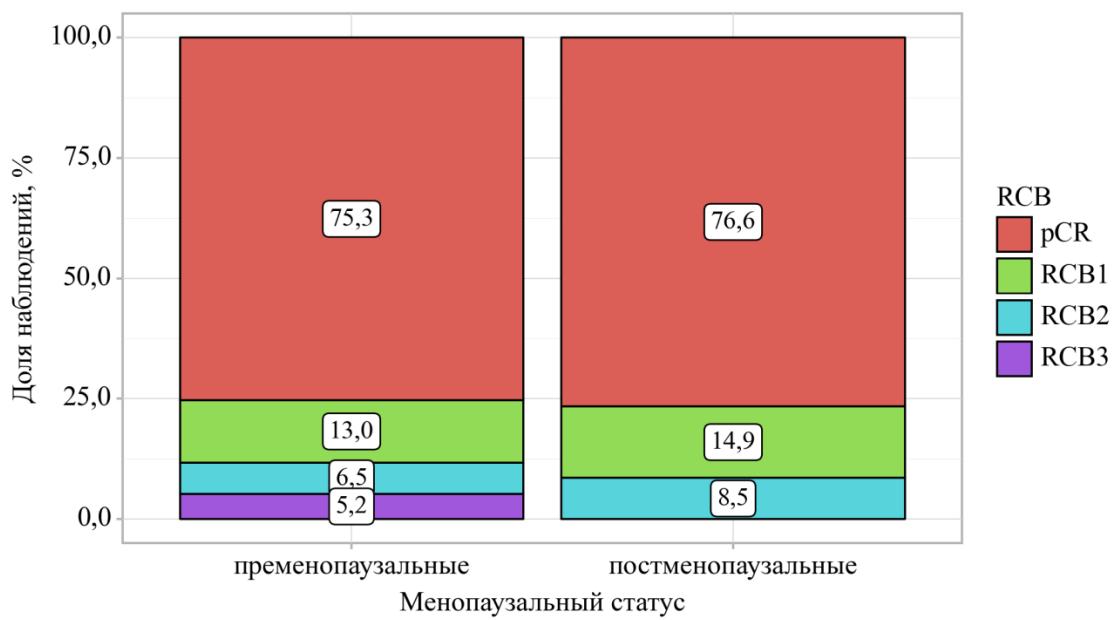


Рисунок 7 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после двойной таргетной терапии, в зависимости от менопаузального статуса

У пациентов достигших полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), 3-летняя БРВ составила 86,8% у пременопаузальных пациентов vs 90,5% в группе постменопаузальных ($p=0,476$) (Рисунок 8).

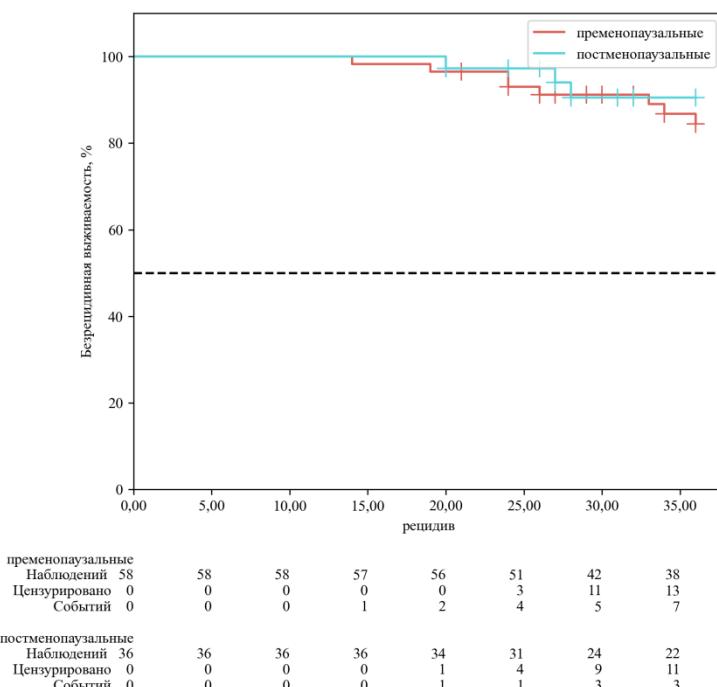


Рисунок 8 – Кривые БРВ по Kaplan-Meier (3-летняя БРВ) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR) ($p=0,476$)

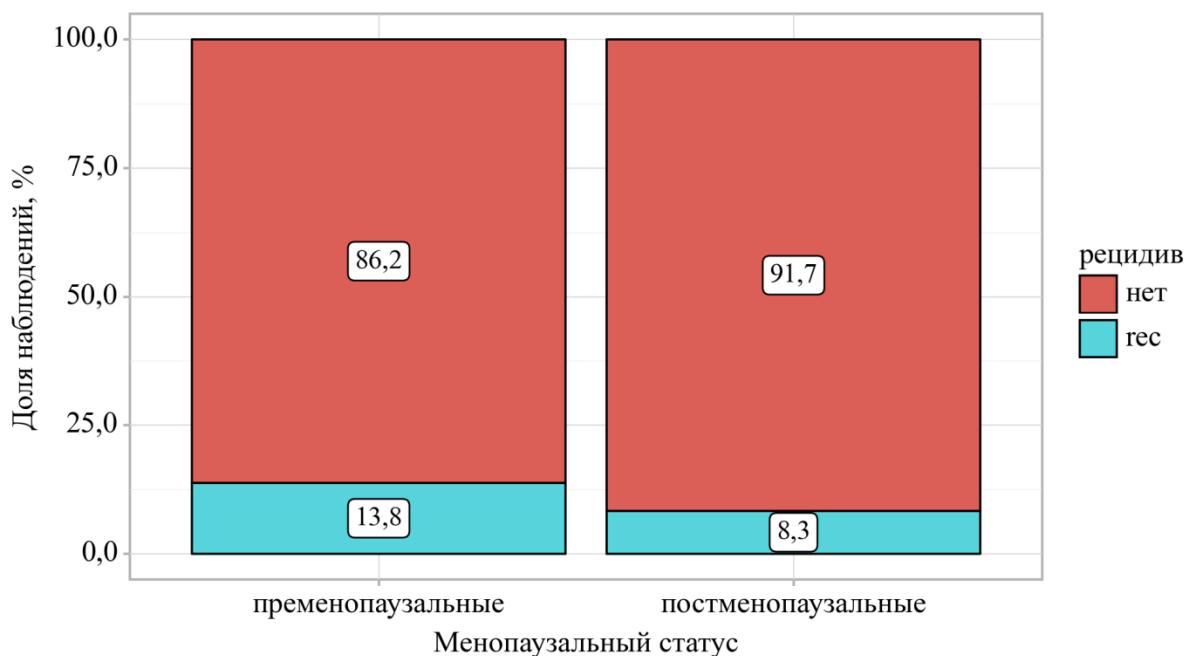


Рисунок 9 – Рецидив у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR) ($p=0,522$)

Рецидив заболевания возник у 8 (13,8%) пременопаузальных, у 3 (8,3%) постменопаузальных женщин ($p=0,522$) (Рисунок 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа установлено, что 5-летние показатели выживаемости (БРВ и ОВ) у пациентов, закончивших комплексное лечение раннего РМЖ были одинаковыми, вне зависимости от менопаузального статуса.

При изучении эффективности неоадьювантной системной терапии у пациентов с диагнозом ранний РМЖ в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа, показатели безрецидивной выживаемости у пременопаузальных были достоверно низкие, чем у постменопаузальных пациентов (74,7% против 85,5%, $p=0,033$). Показатели общей выживаемости были высокие в обеих группах – 96,8% и 94,4% ($p=0,642$). Более вероятно, что такое отличие в показателях выживаемости в двух группах в нашем

исследовании обосновано тем, что у молодых пациентов чаще выявляются ТНРМЖ и HER2-позитивный подтипы. Благодаря достижениям неоадьювантной системной терапии, у пациентов получивших двойную таргетную терапию, полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) достигнут у 58 (75,3%) из 77 пременопаузальных и у 36 (76,6%) из 47 постменопаузальных пациентов ($p=0,442$). Но, несмотря на полный патоморфологический ответ опухоли на лечение и стадию заболевания (II ст), рецидив заболевания возник в обеих группах в течении 3-х лет (13,8% и 8,3%, $p=0,522$).

HER2-low опухоли чаще выявлены у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными, 44,3% против 31,4% ($p<0,001$). В нашем ретроспективном исследовании, при сравнении разных уровней экспрессии HER2, в зависимости от менопаузального статуса, но вне зависимости от HR-статуса, показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с HER2 – низким уровнем экспрессии достоверно не отличались от показателей выживаемости пациентов с HER2-0 и HER2-позитивными уровнями экспрессии (73,9% против 79,4% против 78,0%, $p=0,672$). У постменопаузальных женщин, также как и у пременопаузальных пациентов, безрецидивная выживаемость в подгруппе с HER2-low не отличалась в сравнении с подгруппами с HER2-0 и HER2+ (80,1% против 87,5% против 88,1%, $p=0,532$).

Вероятно, что опухоли с низким уровнем экспрессии HER2 имеют специфическую биологию и демонстрируют различия в ответе на терапию и прогнозе, что особенно актуально для резистентных к терапии опухолей. Полученные нами результаты исследования служат основой для углубленного понимания биологии подтипов рака молочной железы, а также для улучшения будущих диагностических и терапевтических подходов.

Ограничениями нашего исследования является относительно малое число пациентов в подгруппах при разделении пациентов по биологическим подтипам. Мы включили пациентов с 2011 года по 2019 год, так как нам важно было проанализировать 5-летнюю выживаемость. За эти периоды были изменения в

рекомендациях по лечению и ведению пациентов, что могло повлиять на онкологические результаты.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе показателей 5-летней выживаемости у пременопаузальных и постменопаузальных пациенток с диагнозом ранний РМЖ статистически значимых различий не было вне зависимости от менопаузального статуса (БРВ - 77,2% у пременопаузальных и 85,6% у постменопаузальных, $p=0,105$; ОВ - 96,8% и 95,1%, $p=0,522$) и биологического подтипа опухоли:

- ТНРМЖ: БРВ - 74,5% и 76,0% ($p=0,959$); ОВ – 94,1% и 95,8% ($p=0,749$);
- HR+/HER2-негативный: БРВ - 76,2% и 86,1% ($p=0,265$); ОВ – 94,8% и 100% ($p=0,151$);
- HER2-позитивный: БРВ - 78% и 90,7% ($p=0,170$); ОВ – 98% и 95,3% ($p=0,877$).

2. У пременопаузальных пациентов, закончивших неоадъювантную системную терапию, показатели безрецидивной выживаемости были достоверно ниже, чем у постменопаузальных (БРВ - 74,7% против 85,5%, $p=0,033$). В постменопаузальной группе риск рецидива был меньше в 1,903 раза, чем в пременопаузальной группе. Не выявлено достоверных отличий в показателях ОВ в двух группах (94,4% против 96,8%, $p=0,642$).

3. Удельный вес HER2-low опухолей оказался выше у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными, 44,3% против 31,4% ($p<0,001$). При сравнительном анализе показателей выживаемости у пациентов с HER2-0 против HER2-low против HER2+ опухолями, статистически значимых различий не было вне зависимости от менопаузального статуса (у пременопаузальных БРВ - 79,4% против 73,9% против 78,0%, $p=0,672$; ОВ - 98,3% против 90,7% против 94,8%, $p=0,369$; у постменопаузальных БРВ - 87,5% против 80,1% против 88,1%, $p=0,532$; ОВ – 100% против 97,8% против 95,3%, $p=0,514$).

4. Применение неоадъювантной химиотаргетной терапии, включающей «двойную» таргетную блокаду, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, позволило достичь полный патоморфологический ответ (pCR) как у пременопаузальных, так и у постменопаузальных пациентов в равной степени, 75,3% и 76,6% ($p=0,442$). При достижении pCR, частота рецидива не имела статистически значимых различий в обеих группах, 13,8% и 8,3% ($p=0,522$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано выделять отдельно HER2-low опухоли при постановке диагноза РМЖ вне зависимости от менопаузального статуса.

2. Двойная таргетная блокада (трастузумаб+пертузумаб) в сочетании с цитотоксической химиотерапией должна применяться в неоадъювантном режиме для лечения HER2-позитивного РМЖ у пациентов, независимо от их менопаузального статуса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением развития данной темы являются исследования, направленные на изучение HER2-low опухолей, а также исследования по изучению коньюгатов моноклонального антитела с лекарственным средством к HER2, как трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин, диситамаб ведотин и др.

Также перспективным направлением является дальнейший поиск решений по лечению ТНРМЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Беккелдиева Н.Б., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Мортада В.В., Комяхов А.В., Зернов К.Ю., Ерешенко С.С., Табагуа Т.Т., Песоцкий Р.С., Николаев К.С, Бондарчук Я.И., Амиров Н.С., Еналдиева Д.А., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Р.М.Палтуев., Семиглазова Т.Ю.** Сравнительный анализ показателей выживаемости у premenopausalных и postmenopausalных пациенток с ранним раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2025. – Т. 21. – №1. – С. 14-21. DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-1-14-21.
2. **Беккелдиева Н.Б., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Зернов К.Ю.** Рецидив HER2-позитивного рака молочной железы у premenopausalных и postmenopausalных пациентов, достигших патоморфологический полный ответ на неоадъювантную системную терапию // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Естественные и Технические Науки. – 2025. – № 5/2. – С. 143-148. DOI 10.37882/2223-2966.2025.05-2.03.
3. **Беккелдиева Н.Б., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г, Емельянов А.С., Николаев К.С, Мортада В.В., Зернов К.Ю., Раимжанов Ч.А., Табагуа Т.Т., Песоцкий Р.С., Бондарчук Я.И., Амиров Н.С., Еналдиева Д.А., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Криворотко П.В.** Прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 у пациентов с ранним раком молочной железы // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 3. – С. 44-54. DOI: <https://10.18565/pharmateca.2025.3.44-54>
4. **Беккелдиева Н.Б., Семиглазов В.Ф., Мортада В.В.** Сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости у premenopausalных и postmenopausalных пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от видов адъювантного лечения // Тезисы постерных докладов и принятые к публикации. Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 3S1. – С. 117.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ	– безрецидивная выживаемость
ДИ	– доверительный интервал
ИА	– ингибиторы ароматазы
НСТ	– неоадъювантная системная терапии
НЭТ	– неоадъювантная эндокринотерапия
ОВ	– общая выживаемость
РМЖ	– рак молочной железы
ТНРМЖ	– трижды негативный рак молочной железы
ХТ	– химиотерапия
ADC	– antibody-drug conjugate – конъюгат антитело – лекарственное средство
ERBB2	– ген человека
ESMO	– European Society For Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии
HER2	– human epidermal receptor growth factor receptor 2 – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
HER2-low	– 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека с низкой экспрессией
HR	– hazard ratio – отношение рисков
HR+	– гормонозависимый (применительно к опухоли)
HR-	– гормононезависимый (применительно к опухоли)
pCR	– полный патоморфологический ответ
pPR	– неполный патоморфологический ответ
RCB	– residual cancer burden – резидуальная опухолевая нагрузка
T-DXd	– анти-HER2 таргетный препарат