

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН
Заслуженный деятель науки РФ
Семиглазов Владимир Федорович

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Диагностика раннего рака молочной железы	12
1.2 Роль неоадъювантной системной терапии в лечении раннего рака молочной железы	14
1.3 Неоадъювантная терапия ER+/HER2-негативного раннего рака молочной железы	17
1.4 Неоадъювантная и адъювантная терапия трижды негативного раннего рака молочной железы	19
1.5 Неоадъювантная и адъювантная терапия HER2-позитивного раннего рака молочной железы	20
1.6 Прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 у пациентов с раком молочной железы	23
1.7 Гормонотерапия	25
1.8 Влияние менопаузального статуса на развитие рака молочной железы ...	29
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Первая часть ретроспективного анализа	33
2.1.1 Дизайн первой части ретроспективного исследования	33
2.1.2 Общая клиническая характеристика пациентов	35
2.2 Вторая часть ретроспективного исследования	41
2.2.1 Дизайн второй части ретроспективного исследования	41
2.2.2 Общая клиническая характеристика пациентов	42
2.3 Статистический анализ	45
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1 Оценка показателей выживаемости	46
3.1.1 Оценка показателей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса	46

3.1.2 Оценка показателей выживаемости у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, в зависимости от биологического подтипа опухоли.....	48
3.2 Анализ эффективности неоадъювантной системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса.....	54
3.2.1 Анализ эффективности неоадъювантной системной терапии в достижении частичного и полного патоморфологического ответа у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа	54
3.2.2 Оценка показателей выживаемости у пациентов закончивших неоадъювантную системную терапию, в зависимости от менопаузального статуса и степени достижения патоморфологического ответа опухоли	59
3.3 Определение прогностического значения низкого уровня экспрессии HER2 (HER2-low) в разных возрастных группах	65
3.3.1 Определение удельного веса HER2-low опухолей при различных биологических подтипах рака молочной железы, в зависимости от менопаузального статуса	65
3.3.2 Анализ отдаленных результатов (безрецидивная и общая выживаемости) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов в зависимости от HR- и HER2-статуса.....	68
3.4 Анализ эффективности двойной таргетной терапии в достижении патоморфологического регресса (по RCB) опухоли у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает преобладающее место среди онкологических заболеваний у женского населения во всем мире [66]. 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% [65]. 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 [64]. 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 [7, 18, 20].

Системная терапия для операбельных пациентов с РМЖ улучшила результаты и, таким образом, стала стандартным лечением [3, 16, 17]. 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 [119]. Разработка мощных коньюгатов 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 [19, 123]. 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 [6, 135]. 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 [39]. 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 неоадьювантная химиотерапия и двойная таргетная блокада, с последующим хирургическим и адъювантным 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 неоадъювантную 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 неоадъювантной 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 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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Диагностика раннего рака молочной железы

Согласно статистическим данным, наиболее часто у женщин возрастной группы от 30 до 70 лет диагностируется рак молочной железы. В Российской Федерации данная патология продолжает лидировать среди всех видов онкологических заболеваний с тенденцией к увеличению. Как показывает статистика предыдущих лет, ранее доля рака молочной железы составляла 19,3% от всех онкологических заболеваний у женщин, в настоящее время этот показатель увеличился до 22,1% [7].

Благодаря развитию современной медицины появилась возможность своевременно выявить злокачественные новообразования на самых ранних стадиях. Важную роль в совершенствовании системы онкологической помощи играет созданная в России информационная система популяционных раковых регистров. Она обеспечивает сбор и анализ достоверных данных о состоянии онкологической службы в стране. На основе сформированной базы данных проводятся ключевые расчеты, включая определение показателей выживаемости пациентов. Это позволяет оценивать эффективность лечения и совершенствовать подходы к оказанию онкологической помощи [6].

В условиях постоянного роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) особое внимание уделяется ранней диагностике. Своевременная диагностика на доклинической стадии является ключевым фактором успешного лечения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет скрининг РМЖ как комплекс медицинских мероприятий, направленных на раннее обнаружение заболевания. Международные программы профилактики предусматривают проведение скрининга женщинам в возрасте с 50-69 лет выполнение цифровой маммографии в двух проекциях 1 раз в 2 года [36].

В России действует система диспансеризации, направленная на раннее выявление рака молочной железы. Она включает два основных направления работы: профилактический скрининг для бессимптомных женщин и диагностическое обследование для пациенток с клиническими признаками заболевания. Особое внимание уделяется профилактическому обследованию женщин в возрасте 40-75 лет. Основной метод скрининга – рентгеновская маммография, которая проводится с периодичностью 1 раз в 2 года. Для повышения точности диагностики применяется система «двойного чтения» маммограмм, при которой снимки оценивают два врача-рентгенолога. В случае расхождения их заключений проводится консультация эксперта [9]. При внедрении технологий искусственного интеллекта в скрининговые процедуры именно искусственный интеллект выполняет первичную обработку и анализ изображений, за которыми следует экспертная оценка медицинского специалиста [51]. Маммография выступает ключевым инструментом скрининговой диагностики благодаря своей способности выявлять микрокальцинаты. Тем не менее существенным недостатком метода является высокая маммографическая плотность (типы ACR D и C), которая значительно снижает точность диагностики до 40-60%. Учитывая, что у женщин старше 40 лет часто встречается маммографическая плотность, возникает необходимость в применении дополнительных диагностических методов, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастным усилением (МРТ с ДКУ) [2]. Ультразвуковая диагностика в современной медицине показывает высокую эффективность в области визуализации различных патологий. Технология эффективно обнаруживает даже мельчайшие узловые образования на фоне плотной фиброгlandулярной ткани, что делает ее незаменимым инструментом в диагностике. Особую ценность представляет инновационная технология соноэластография (СЭГ), позволяющая оценивать жесткость патологических очагов. Исследования показывают, что комбинация СЭГ с традиционным серошкольным В-режимом значительно улучшает точность диагностики заболеваний молочной железы. В современной клинической практике

компрессионная СЭГ занимает лидирующие позиции как основной метод исследования молочной железы, демонстрируя высокую эффективность до 91,5%. Несмотря на многочисленные преимущества, ультразвуковое исследование имеет определенные ограничения: сложности с визуализацией микрокальцинатов, а также зависимость качества исследования от квалификации специалиста [8, 21].

Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (МРТ с ДКУ) является важным дополнительным методом диагностики заболеваний молочной железы. Основное преимущество данного метода заключается в возможности детального изучения кровоснабжения новообразований. Целевая группа для проведения МРТ включает женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом и пациенток после реконструктивно-пластиических операций с применением имплантов. Оптимальный подход к диагностике предполагает комплексное использование различных методов исследования. Именно их грамотное сочетание позволяет максимально эффективно выявлять рак молочной железы на ранних стадиях, компенсируя недостатки отдельных диагностических методик [1].

1.2 Роль неоадъювантной системной терапии в лечении раннего рака молочной железы

Использование неоадъювантной системной терапии (НСТ) при лечении рака молочной железы открыло ряд существенных достоинств. На начальном этапе применения главным преимуществом данного метода стало его положительное влияние на уменьшение размеров новообразований и понижение стадии развития опухолей с локальным распространением. Благодаря этому значительно повысились шансы на успешное проведение операций, направленных на сохранение органа [12, 55, 72, 87, 103, 133]. Кроме того, внедрение НСТ способствовало минимизации рисков послеоперационных осложнений, при этом

не ухудшая показатели выживаемости пациентов. Таким образом, данный терапевтический подход позволил достичь оптимального баланса между эффективностью лечения и сохранением качества жизни пациенток, обеспечивая высокие показатели выживаемости при снижении хирургических рисков [102, 118].

Результаты исследований NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-18 и B-27 продемонстрировали интересную закономерность: показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ) оказались сопоставимыми при использовании идентичных схем химиотерапии как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах. При этом анализ данных выявил существенную зависимость между качеством ответа опухоли на лечение и показателями выживаемости. Было установлено, что пациентки, достигшие полного патоморфологического ответа (pCR), демонстрировали значительно более благоприятные результаты выживаемости по сравнению с теми, у кого наблюдался неполный патоморфологический ответ опухоли. Таким образом, исследования подтвердили равнозначность неоадьювантного и адьювантного подходов в плане общей эффективности, но подчеркнули важность оценки патоморфологического ответа как прогностического фактора [55, 118].

Мета-анализ, выполненный консорциумом исследователей раннего рака молочной железы Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), продемонстрировал, что у пациентов, ответивших на НСТ, наблюдался более низкий уровень отдаленных рецидивов и более низкая смертность от РМЖ, чем у пациентов, не ответивших на терапию [80]. Дальнейшие объединенные анализы показали, что эта связь была наиболее сильной среди пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) и пациентов с HER2-позитивным РМЖ [97, 98]. Таким образом, наличие pCR и его связь с конечными точками выживания были использованы для разработки алгоритмов лечения путем назначения пациентам с остаточным заболеванием и повышенным риском рецидива дальнейшего постнеоадьювантного лечения.

Применение неоадъювантной системной терапии (НСТ) при раке молочной железы привело к значительному прогрессу в лечении. Это стало возможным благодаря оптимизации подходов в назначении лекарственной терапии. Более того, данный метод открыл новые перспективы для проведения трансляционных исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов, которые могут объяснять низкую эффективность лечения у некоторых пациентов. Особенную ценность представляет возможность мониторинга реакции опухоли на лечение. Это значительно упрощает выявление биомаркеров, которые могут предсказать вероятность выживаемости пациентов. Биопсии, которые проводятся в процессе терапии, позволяют обнаружить ранние показатели реакции организма на лечение. Так, например, снижение маркера Ki-67 после применения гормонотерапии при HR-позитивном РМЖ служит индикатором положительной динамики, тогда как гистологический материал после проведенного оперативного лечения представляет особую ценность для исследования механизмов резистентности опухоли к проведенной терапии, а также может дать важную информацию о перспективах лечения и прогнозе заболевания. При исследовании трижды негативного рака молочной железы с применением технологии Nano String был выявлен ген DUSP4, выполняющий функцию отрицательного регулятора ERK [107].

Что касается конкретных схем химиотерапии, в исследовании EBCTCG сравнивались долгосрочные результаты, связанные с различными комбинированными схемами химиотерапии у более чем 100 000 пациенток с ранним РМЖ [45]. Результаты показали, что схемы лечения на основе таксана/антрациклина давали значительно лучший результат по сравнению со схемами лечения на основе только антрациклина (относительный риск [OP] 0,86, $p=0,0005$). Было показано, что эти режимы эффективны в улучшении показателей выживаемости и pCR, а последовательное введение терапии на основе таксана и антрациклина оказалось более эффективным, чем одновременное введение [29, 44, 88, 90, 124]. Такие режимы на основе таксана/антрациклина составляют

существенную основу НСТ при раке молочной железы, независимо от подтипа опухоли.

1.3 Неоадъювантная терапия ER+/HER2-негативного раннего рака молочной железы

Выбранным стандартом химиотерапии при HR+/HER2-негативном РМЖ высокого риска остается лечение на основе антрациклинов (АС) и таксанов. Известно, что при HR+/HER2-негативном РМЖ показатели pCR после НСТ сравнительно низкие, особенно при опухолях низкой (G3) и средней (G2) степени злокачественности, и составляют от 7% для опухолей низкой степени злокачественности до 16% для опухолей высокой степени злокачественности [98]. Однако прогностическая роль pCR различается в зависимости от подтипа РМЖ; безрецидивная выживаемость (БРВ) не имела значения при люминальном А, но была более значимой при люминальном В подтипе [48]. Следовательно, пациентам с люминальным А подтипом не следует назначать НАХТ, если только это не является абсолютным показанием (например, в случае местно-распространенного или неоперабельного заболевания).

В последнее десятилетие неоадъювантная эндокринотерапия (НЭТ) переместилась от пожилых, не подходящих для химиотерапии пациентов, к первичному системному воздействию у отобранных пациентов с гормоночувствительным РМЖ. Неоадъювантная эндокринотерапия (НЭТ) является эффективным и безопасным методом: оно ассоциируется с более высокой частотой органосохраняющих операций, может снизить необходимость проведения адъювантной химиотерапии и безопасно отложить хирургическое вмешательство из-за медицинских или других показаний [4]. Российские исследователи В.Ф.Семиглазов и А.А.Моисеенко в 2010 году провели исследование, посвященное сравнению эффективности неоадъювантной

эндокринотерапии и неоадъювантной химиотерапии при HR-позитивном раке молочной железы у постменопаузальных женщин. Полученные результаты показали, что эффективность обоих методов лечения оказалась сопоставимой (ОВ 71% в группе женщин получивших эндокринотерапию, 67,7% - в группе женщин получивших химиотерапию, $p=0,83$) [10]. В крупном мета-анализе, Spring. и соавт., продемонстрированы результаты применения гормонотерапии препаратом тамоксифен по сравнению с ингибиторами ароматазы у пациенток с HR-позитивным подтипов РМЖ у постменопаузальных женщин. В результате исследования было показано, что препараты из группы ингибиторов ароматазы являются более эффективными при оценке клинического ответа и показателей бессобытийной выживаемости [91]. Однако, токсичность химиотерапии была существенно выше во всех исследованиях. Современные методы, комбинирующие гормонотерапию с ингибиторами циклинзависимой киназы (CDK) 4/6, продемонстрировали впечатляющие результаты в улучшении показателей клинического ответа. Однако важно отметить, что на данный момент полученные результаты относятся к II фазе клинических испытаний [93, 101, 111, 117].

Что касается женщин в пременопаузе неоадъювантная эндокринотерапия (ЭТ) малоизучена. В исследовании STAGE оценены неоадъювантная терапия у пациенток с HR-позитивным РМЖ в пременопаузе при сравнении терапевтических подходов: комбинация ингибиторов ароматазы с овариальной супрессией показала значительно более высокую эффективность в частоте клинических ответов по сравнению с применением тамоксифена с овариальной супрессией (70,4% против 50,5%, $p=0,004$) [84]. Эти данные свидетельствуют о том, что неоадъювантная эндокринотерапия уступает по эффективности химиотерапии у молодых женщин. Исследование Kim et al. [58] подтвердило, что НАХТ обеспечивает более высокие показатели ответа у пременопаузальных женщин, чем неоадъювантная эндокринотерапия, но более токсична.

1.4 Неоадъювантная и адъювантная терапия трижды негативного раннего рака молочной железы

Текущие рекомендации ASCO рекомендуют пациентам с ТНРМЖ с N+ и/или по крайней мере с (c)T1c схемы на основе таксанов и антрациклинов [86], которая ассоциируется с улучшением показателей выживаемости [11, 15, 80]. Более того, дозоуплотненные режимы антрациклинов с последующей еженедельной терапией паклитакселом продемонстрировали улучшение показателей выживаемости, а также достижение pCR [29, 44, 48, 88, 90, 124].

При добавлении препаратов платины к стандартной НАХТ на основе антрациклинов, ряд нескольких клинических испытаний II и III фазы показали улучшение показателей pCR, однако наблюдается увеличение частоты побочных эффектов, а влияние на долгосрочные результаты выживания не были полностью выяснены [24, 73, 85]. Тогда как, в исследованиях GeparSixto [81] и BrightTNess [77] выявили увеличение показателей безрецидивной выживаемости (EFS) при добавлении карбоплатина, а исследование CALGB 40603 показало, что у пациентов, достигших полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), были значительные преимущества в показателях выживаемости, по сравнению с пациентами, даже с минимальной остаточной опухолью (RCB I) [37]. Совсем недавно Gupta et al. опубликовали результаты исследования, где польза от карбоплатина была ограничена пациентами моложе 50 лет, с 5-летней БРВ 74,5% против 62,3% ($p=0,003$) и 5-летней OS 76,8% против 65,7% ($p=0,004$) с карбоплатином и без него соответственно [23].

В последнее время иммунотерапия стала перспективным методом лечения ТНРМЖ, в частности, за счет ингибиования путей иммунных контрольных точек. В рамках плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-522 было проведено изучение эффективности добавления ингибитора PD-1 – пембролизумаба к неоадъювантной химиотерапии. Результаты исследования продемонстрировали значительное повышение частоты полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) и улучшение показателей

безрецидивной выживаемости (БРВ). Положительный эффект наблюдался как у пациентов с положительным статусом PD-L1, так с отрицательным статусом. Результаты исследования отличались от результатов исследования при метастатическом РМЖ, где улучшение показателей выживаемости наблюдалось только среди пациентов с положительным статусом PD-L1 [62,99,100]. Таким образом, исследование показало перспективность применения иммунотерапии в сочетании с химиотерапией при раннем ТНРМЖ, независимо от статуса PD-L1. Адъювантная иммунотерапия также остается спорной, учитывая, что и капецитабин, и олапарив (при наличии BRCA-мутации) рекомендуются для лечения в адъювантном режиме у пациентов с резидуальной опухолью в соответствии с первоначальными испытаниями с улучшением общей выживаемости [25, 26].

1.5 Неoadъювантная и адъювантная терапия HER2-позитивного раннего рака молочной железы

HER2-позитивный рак молочной железы (РМЖ) определяемый амплификацией гена HER2 и/или сверхэкспрессией на уровне белка, составляет около 20% от всех случаев РМЖ и придает этому биологическому подтипу более агрессивное клиническое течение и худший прогноз при отсутствии лечения [43, 70]. Этот биологический подтип опухоли, чаще выявляется у молодых пациентов. В последние годы, однако, после разработки таргетных анти-HER2-препаратов в виде «двойной блокады» (трастузумаб, пертузумаб) улучшилась выживаемость сначала при распространенном и метастатическом, а затем и при раннем РМЖ, обеспечив значительные клинические преимущества на ранних и поздних стадиях заболевания, изменив траекторию его естественного течения. Вместе с тем уже доказано, что после неоадъювантного лечения, включающего таргетную анти-HER2 терапию около 50-65% пациентов с HER2-позитивным РМЖ

достигают полного патоморфологического ответа (pCR), определяемого как отсутствие инвазивного рака в ткани молочной железы и лимфатических узлах в операционном материале. Патоморфологически полный ответ (pCR) продемонстрировал прогностическую ценность на уровне пациента, поскольку имеет положительную связь с безрецидивной выживаемостью (DFS) и общей выживаемостью (OS). В результате он стал использоваться для определения тактики постнеоадъювантного лечения с учетом величины риска. Патоморфологический полный ответ (pCR) связан с бессобытийной выживаемостью (EFS) и общей выживаемостью (OS) только на уровне пациента, независимо от того, каким образом он был достигнут. Однако связь на уровне клинических испытаний слабее, поскольку pCR включает в себя и другие прогностические факторы (например, исходную стадию), но не постнеоадъювантное лечение (которое оказывает влияние на показатели выживаемости) и не полностью отображает способность последующего лечения модифицировать клиническое течение заболевания [57, 89, 97, 122].

В 2012 г. появился новый анти-HER2-препарат, исследованный в испытании EMILIA. Речь идет о препарате Т-DM1 – конъюгата антитело-лекарственное средство (трастузумаб и цитотоксический агент эмтанзин), с успехом применявшемся во второй линии, а затем и в неоадъювантном и адъювантном лечении HER2+ РМЖ. Это рандомизированное открытое международное исследование с участием пациенток с HER2-позитивным, неоперабельным, местнораспространённым или метастатическим раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы Т-DM1 (495 пациентов) или лапатиниба с капецитабином (496 пациентов). Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, оцененная по результатам независимого обзора, общая выживаемость и безопасность. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (оцененную исследователем), объективную частоту ответа, продолжительность ответа и время до прогрессирования симптомов. Среди 991 рандомизированного

пациента медиана выживаемости без прогрессирования, составила 9,6 месяцев в группе T-DM1 против 6,4 месяцев в группе лапатиниба с капецитабином (коэффициент риска прогрессирования или смерти от любой причины 0,65; 95% ДИ 0,55-0,77; $p<0,001$), а медиана общей выживаемости составила 30,9 месяцев против 25,1 месяцев; коэффициент риска смерти от любой причины 0,68; 95% ДИ 0,55-0,85; $p<0,001$). Частота объективных ответов была выше в группе T-DM1 (43,6% против 30,8% в группе лапатиниба с капецитабином; $p<0,001$); результаты по всем дополнительным вторичным конечным точкам были в пользу T-DM1. Частота нежелательных явлений 3-й степени тяжести и выше была выше при применении лапатиниба в сочетании с капецитабином, чем при применении T-DM1 (57% против 41%). В данном исследовании III фазы было проведено сравнительное изучение эффективности коньюгата антитела с лекарственным препаратом TDM-1 и комбинации лапатиниба с капецитабином у пациенток с метастатическим HER2-позитивным РМЖ, которые ранее получали трастузумаб и таксаны. Положительный эффект наблюдался независимо от линии терапии у пациенток с метастатическим заболеванием и наблюдался у пациенток с безрецидивным периодом менее 6 месяцев после завершения терапии трастузумабом в адъювантной или неoadъювантной схеме [130, 131].

Дальнейший прогресс анти-HER2+-таргетной терапии связывается с разработкой нового поколения (HER2 антитело-лекарство коньюгата), названного трастузумаб-дерукстекан (T-Dxd). В клиническом испытании DESTINY-Breast 03 [49] это было показано среди пациентов с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, ранее леченных трастузумабом и таксантами.

Риск прогрессирования заболевания оказался значительно ниже у получавших T-Dxd по сравнению с получавшими трастузумаб-эмтанзин (T-DM1). Эти обнадеживающие результаты применения T-Dxd касаются «классического» HER2- позитивного РМЖ у пациентов, чьи опухоли потеряли чувствительность к трастузумабу и T-DM1.

В настоящее время в неоадъювантном режиме широко используется схема ТЧНР [92]. Во всех опубликованных исследованиях преимущества адьювантной таргетной терапии не зависят от возраста. Рекомендации по назначению анти-HER2-терапии должны быть такими же, как и для других возрастных групп [5, 14, 132].

1.6 Прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 у пациентов с раком молочной железы

Диагноз HER2-положительного статуса в настоящее время основан на обнаружении сверхэкспрессии белка HER2 при иммуногистохимии (оценка ИХС 3+) или амплификации гена *ERBB2* при гибридизации *in situ* (ISH) [71]. Учитывая отсутствие сверхэкспрессии HER2/ амплификации *ERBB2*, HER2-отрицательные опухоли исторически классифицировались и лечились на основе экспрессии гормональных рецепторов, с различием двух основных клинических подтипов: гормон-рецептор позитивные (HR+/HER2-) и трижды негативные опухоли (HR-/HER2-) [35]. Следует отметить, что, несмотря на определение HER2-отрицательных, большинство этих опухолей содержат обнаруживаемые количества белка HER2 на клеточных мембранах, причем примерно две трети гормон-рецептор позитивных (HR+/HER2-) и одна треть ТНР (HR-/HER2-) демонстрируют HER2-низкую экспрессию (HER2 ИХС оценка 1+ или 2+/ISH -) [41]. Более 50% случаев рака молочной железы в настоящее время определяются с более низкими уровнями экспрессии белка HER2 (HER2-low): HER2 – 1+ или 2+ с негативной ISH. Назеливание на HER2-низкую экспрессию с помощью моноклональных антител против HER2 не продемонстрировало значимых клинических преимуществ, в том числе в крупных исследованиях адьювантной терапии фазы III [68, 94]. Тем не менее, разработка мощных конъюгатов антитела к HER2 с лекарственным препаратом (ADC) недавно позволила эффективно воздействовать даже на низкую экспрессию HER2 [123]. Множественные ADC к HER2 действительно продемонстрировали противоопухолевую активность

в ранних фазах испытаний с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы с низким уровнем HER2, включая трастузумаб дерукстекан (T-DXd), трастузумаб дуокармазин, диситамаб ведотин, MRG002 и SHR-A1811 и другие [30, 34, 74, 112, 129]. Важно отметить, что исследование фазы III DESTINY-Breast04 (DB-04) продемонстрировало, что 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 [50]. Эти данные подтвердили клиническую значимость даже низкой экспрессии HER2 при РМЖ.

ASCO и Колледж американских патологоанатомов 22 марта 2023 года опубликовали обновления шаблонов для предоставления результатов тестирования при первичных инвазивных карциномах молочной железы и при рецидивирующих и метастатических опухолях, включающие примечания для низкой экспрессии биомаркера HER2 (HER2-низкий или ультранизкий). Согласно решению консенсуса ESMO в 2023 году образцы с окрашиванием ИГХ 1+ или 2+/ISH- также можно рассматривать как HER2– слабоположительные [13, 71] (рисунок 1).

Описание окрашивания образца ИГХ	Классификация согласно рекомендациям ASCO/CAP, 2018	Заключение согласно рекомендациям ASCO/CAP, 2018	Заключение согласно клиническим практическим рекомендациям ESMO 2023
Окрашивание отсутствует	HER2-0	HER2 - отрицательный	HER2-0 HER2 – отрицательный*
Неполное или слабое мембранные окрашивание ≤ 10% инвазивных опухолевых клеток	HER2 - 0	HER2 - отрицательный	HER2 с крайне низкой экспрессии*
Неполное или слабое мембранные окрашивание > 10% инвазивных опухолевых клеток	HER2 1+	HER2 - отрицательный	HER2 - слабоположительный
Мембранные окрашивание от слабой до умеренной интенсивности в >10% инвазивных опухолевых клеток (ISH-отрицательный)	HER2 2+ без амплификации	HER2 - отрицательный	HER2 – слабоположительный
Мембранные окрашивание от слабой до умеренной интенсивности в >10% инвазивных опухолевых клеток (ISH-положительный)	HER2 2+ с амплификацией	HER2 - положительный	HER2 – положительный
Интенсивное кольцевое мембранные окрашивание в >10% инвазивных опухолевых клеток	HER2 3+	HER2 - положительный	HER2 – положительный

Рисунок 1 – Интерпретация руководства ASCO/CAP 2018 и решения консенсуса ESMO в 2023 году по HER2-слабоположительному раку молочной железы в отношении каждого образца окрашивания

На конгрессе ASCO-2024 были представлены результаты клинического испытания DESTINY-Breast06 [128], посвященного изучению эффективности трастузумаб-дерукстекана (T-DXd) в сравнении с терапией по выбору исследователя у больных диссеминированным ER+/HER – 1+/2+ (ISH-) РМЖ, ранее получавших только эндокринотерапию. При медиане времени наблюдения в 18,2 мес. назначение T-DXd в сравнении ТВВ позволило увеличить выживаемость без прогрессирования (мВБП) с 5,1 до 13,2 мес. и снизить риск прогрессирования на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51-0,74). Это достижение подняло важные вопросы, касающиеся определения, диагностики и лечения рака молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2.

Большинство исследований не выявили различий в общей выживаемости при сравнении HER2-low и HER2-0 при РМЖ [40-42, 67, 69, 76, 108, 125].

1.7 Гормонотерапия

HR+/HER2 – является наиболее распространенным подтипов РМЖ и составляет 70-75% случаев [134].

Для женщин в постменопаузе стандартными методами лечения считаются ингибиторы ароматазы (как нестероидные, так и стероидные) и тамоксилен. У постменопаузальных пациентов ингибиторы ароматазы по сравнению с тамоксиленом обеспечивают около 4% абсолютного преимущества в безрецидивной выживаемости (БРВ), не оказывая существенного влияния на общую выживаемость (1-2% в зависимости от выбора предварительного или последовательного подхода) [31, 52, 54]. Использование тамоксифена связано с повышенным риском тромбоэмбологических осложнений и гиперплазии эндометрия (включая небольшой риск рака эндометрия).

Обновленный анализ Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) и Tamoxifen and Exemestane (TEXT) после 13-летнего медианного наблюдения (MFU) подтвердил

устойчивое снижение рецидивов при адьювантной гормонотерапии экземестаном + овариальной супрессией (OFS) по сравнению с тамоксифеном + овариальной супрессией (OFS) у женщин в пременопаузе с высоким риском рецидива с HR+ РМЖ, у женщин с низким риском рецидива один тамоксифен остается стандартом лечения. В популяции, получавшей исследуемую терапию, были отмечены абсолютные улучшения как в 12-летней выживаемости без прогрессирования (+4,6%), так и в безрецидивной выживаемости (+1,8%). Эффект от лечения в отношении рецидивов со временем ослабевает и наиболее выражен в период с 0-го по 5-й год, а после 10 лет дальнейшего улучшения не наблюдается. Общая выживаемость была высокой при обоих методах лечения и не улучшалась при применении экземестана + овариальной супрессией (OFS) (90,1% v 89,1% у пациенток, получавших тамоксифен + овариальной супрессией (OFS); отсутствие положительного влияния на выживаемость при применении экземестана + овариальной супрессией (OFS) объясняется, по крайней мере частично, ранними и устойчивыми благоприятными результатами применения тамоксифена + овариальной супрессией (OFS) в подгруппе пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы. Анализ данных показал, что случаи летальных исходов, не связанных непосредственно с диагнозом РМЖ, а также развитие других ЗНО (не относящихся к молочной железе) встречались достаточно редко. При этом частота таких случаев не демонстрировала значимых различий между группами пациентов, получавших экземестан и контрольной группой. Исследование, сравнивающее ингибиторы ароматазы с тамоксифеном у женщин в постменопаузе, показало схожие результаты. Это контрастирует с данными о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пременопаузе после удаления яичников. Таким образом, 5-летняя терапия ингибиторами ароматазы в сочетании с овариэктомией представляется безопасной для пациенток в пременопаузе [120].

В исследовании ATLAS показано, что по сравнению с прекращением приема тамоксифена всего через 5 лет, продолжение его приема в течение еще 5 лет (до 10 лет) обеспечивает дополнительную защиту от рецидива и смертности от РМЖ [27]. Продление приема тамоксифена более чем на 5 лет следует рассмотреть у

пациентов с высоким риском, поскольку риск рецидива сохраняется в течение >20 лет [136]. Роль продленной овариальной супрессии (OFS) в комбинации с гормонотерапией более 5 лет неизвестна, поскольку нет данных исследований, проверяющих эту стратегию. Хирургический метод подавления яичников может быть вариантом выбора у женщин с мутациями BRCA [60].

Международные руководства рекомендуют консультировать всех молодых пациентов с впервые диагностированным РМЖ о потенциальном риске преждевременной недостаточности яичников (POI), вызванного химиотерапией, и бесплодия. Криоконсервация эмбрионов и ооцитов является современной стандартной стратегией сохранения фертильности у молодых женщин с РМЖ [38, 63]. Однако эти подходы не предотвращают риск развития преждевременной недостаточности яичников (POI), вызванного химиотерапией. На сегодняшний день временное подавление функции яичников, достигаемое путем введения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) во время химиотерапии, является единственным медицинским вмешательством с потенциалом сохранения функции яичников у пациенток в пременопаузе, получающих цитотоксическую системную терапию [46]. Из-за противоречивых результатов, полученных в рандомизированных исследованиях, роль этого варианта остается спорной, и основные международные руководства по-прежнему считают его экспериментальным методом [38, 63].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) опубликовало рекомендации о том, что предоперационную гормонотерапию не следует регулярно рекомендовать молодым женщинам вне клинических испытаний [86]. Тем не менее, короткий предоперационный курс гормонотерапии (2-4 недели) с последующим определением Ki67 после оперативного лечения для оценки гормоночувствительности может помочь в принятии решения об адьювантном лечении, как продемонстрировало исследование ADAPT также для молодых женщин [59].

В современной онкологии наблюдается рост интереса к изучению ингибиторов протеинкиназ. Эти исследования охватывают как ранние стадии, так

и местнораспространенные формы РМЖ. Важно отметить, что результаты различных исследований демонстрируют неоднозначные результаты эффективности данного подхода. Тем не менее, исследование MONARCH-E показало обнадеживающие результаты: применение абемациклиба способствовало улучшению показателей безрецидивной выживаемости (БРВ). В этом глобальном открытом рандомизированном исследовании III фазы с участием пациентов с HR+ HER2-негативным раком молочной железы высокого риска добавление абемациклиба к стандартной адьювантной эндокринной терапии привело к статистически значимому улучшению показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение на молочной железе, и, несмотря на то, что более 95% пациенток ранее получали химиотерапию и лучевую терапию, предполагаемая частота возникновения рецидивов в течение двух лет в контрольной группе monarchE указывает на то, что у 11,3% пациенток с клинико-патологическими признаками высокого риска в течение двух лет может возникнуть рецидив заболевания. Добавление абемациклиба привело к снижению риска развития рецидива заболевания на 25% по сравнению с применением только эндокринной терапии и к абсолютному улучшению показателей двухлетней безрецидивной выживаемости на 3,5%. Это клинически значимый результат, и эффект от лечения наблюдался во всех заранее определённых подгруппах. У пременопаузальных пациенток продемонстрированы особенно обнадеживающие результаты: риск рецидива снизился на 37% по сравнению с применением только эндокринотерапии. В контексте лечения HR-позитивного РМЖ решение двух ключевых задач остается приоритетным: преодоление эндокринной резистентности и снижение риска развития отдаленных метастазов. Продолжаются испытания, оценивающие эффективность ингибиторов циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 с гормонотерапией в предоперационных условиях.

1.8 Влияние менопаузального статуса на развитие рака молочной железы

Менопауза, постоянное прекращение менструального цикла, знаменует собой конец репродуктивного периода жизни женщин [64]. Период времени между менархе (началом менструации) и менопаузой обычно считается женским репродуктивным периодом. Репродуктивные факторы, которые связаны с риском развития РМЖ, включают возраст менархе, возраст менопаузы, менопаузальный статус, использование оральных контрацептивов (КОК) и заместительную гормональную терапию (ЗГТ), а также факторы, связанные с беременностью [28, 114, 115]. Рассматриваемые факторы могут оказывать существенное влияние на вероятность развития рака молочной железы через механизмы, связанные с изменениями уровня эстрогенов в организме. В зависимости от экспрессии гормональных рецепторов (ER и PR) рак молочной железы демонстрирует разнообразные клинические и молекулярные характеристики. В исследовании Michelle D Althuis и соавт. проведен анализ эпидемиологических данных с целью установить, представляют ли подтипы рака молочной железы, классифицированные по гормональному статусу рецепторов, отдельные заболевания с точки зрения причин возникновения. Объединенные результаты 31 проанализированного исследования дают основания полагать, что рак молочной железы, различающийся по наличию гормональных рецепторов может иметь различные этиологические факторы. Факторы, связанные с репродуктивной функцией, как правило, повышают риск развития HR-позитивных, но не HR-отрицательных опухолей. Отсутствие детей и позднее деторождение чаще связаны с повышенным риском развития HR-позитивных, чем HR-отрицательных опухолей, а раннее начало менструаций также чаще связано с HR-позитивными опухолями. Постменопаузальное ожирение также чаще связано с повышенным риском развития гормонозависимых опухолей, чем гормононезависимых, что, возможно, связано с повышенным синтезом эстрогена в жировой ткани и его большей биодоступностью. Опубликованных данных недостаточно, чтобы утверждать, что использование экзогенного эстрогена (оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии) повышает риск развития гормоночувствительных опухолей. Риски, связанные с грудным вскармливанием,

употреблением алкоголя, курением, наследственной предрасположенностью к раку молочной железы или ожирением в пременопаузе, не зависели от статуса рецепторов [61]. Частота и исход рака молочной железы различаются в зависимости от менопаузального статуса женщин. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (ASIR) для пременопаузального рака молочной железы составляет 4,1 на 100 000 человек, а для постменопаузального рака молочной железы – 48,9 на 100 000 человек, что указывает на значительно более высокую заболеваемость раком молочной железы после менопаузы [121]. Кроме того, РМЖ имеет различные молекулярные характеристики, причины и факторы риска в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте [75, 82]. Установлена прямая корреляция между повышенным индексом массы тела возникновением рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Анализ данных показывает: механизм влияния ожирения на риск развития РМЖ различается в зависимости от менопаузального статуса – у пременопаузальных женщин наблюдается обратная зависимость [32, 53, 83, 96]. Более того, различные молекулярные подтипы рака молочной железы с различным прогнозом имеют различные профили заболеваемости в зависимости от возраста во время менопаузы [95]. Раннее выявление рака молочной железы также сложнее у женщин в пременопаузе из-за плотности молочных желез, при этом заболевания обычно выявляются на более поздних стадиях, а исходы заболевания у женщин, страдающих РМЖ, различаются в зависимости от возраста [121]. Крупные исследования выявили более высокую долю трижды негативных и HER2-позитивных опухолей у молодых женщин [33].

Размер женской популяции, подверженной риску пременопаузального и постменопаузального рака молочной железы, значительно отличается между популяциями в зависимости от возрастной структуры [127]. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, что влияет на его особенности. Хотя только 5% случаев РМЖ диагностируются у женщин моложе 40 лет, высокая доля смертей от рака молочной железы происходит в этой возрастной группе, включающей большее количество пациентов, являющихся носителями

патогенной мутации *BRCA1* или *BRCA2*, по сравнению с пациентами, у которых рак молочной железы начался в более старшем возрасте [33, 106, 135]. Современные оценки риска возникновения рака молочной железы у женщин, являющихся носительницами мутаций *BRCA1* или *BRCA2* и имеющих в семье случаи множественного рака молочной железы или яичников, колеблются в пределах от 76 до 87%. Обширный размер генов *BRCA1* или *BRCA2*, а также разбросанное расположение более 140 мутаций, выявленных на сегодняшний день, вместе с отсутствием функциональных анализов, создают трудности для прямой оценки частоты носительства и риска развития рака в общей популяции. Однако характерные мутации *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у евреев-ашкенази, генетически обособленной популяции евреев, предки которых жили в Центральной и Восточной Европе. Примерно 60% израильских евреев являются ашкеназами, а остальные являются сефардами, иракцами или имеют смешанное происхождение. Две мутации в *BRCA1* (185delAG и 5382insC) и одна в *BRCA2* (6174delT) распространены у женщин ашкенази. Примерно 2% всех женщин ашкенази [127] и 12% женщин ашкенази с РМЖ [104] несут мутацию в одном из этих двух генов.

В заключение, следует отметить, что несмотря на большой объем зарубежной и отечественной литературы, во многих исследованиях посвященных изучению отдаленных результатов лечения у пациентов с РМЖ в зависимости от менопаузального статуса есть утверждения, что у молодых (пременопаузальных) пациенток показатели выживаемости ниже, чем у женщин в менопаузе. Но многие эти работы потеряли на сегодняшний день актуальность, так как написаны до 2010 года. Вопрос о влиянии менопаузального статуса на прогноз заболевания у пациенток с ранним раком молочной железы остается предметом научных дискуссий и требует дальнейшего изучения. Существующие данные не дают однозначного ответа на этот вопрос, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований в этой области. Актуальность исследования обусловлена важностью определения оптимальных подходов к лечению и

необходимостью выработки персонализированных стратегий терапии с учетом гормонального статуса пациенток.

Глава 2

МАТЕРИАЛ 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.).

2.1 Первая часть ретроспективного анализа

2.1.1 Дизайн первой части ретроспективного исследования

Тип исследования: ретроспективное когортное одноцентровое исследование 265 пациентов от 28 до 78 лет с ранним РМЖ II стадии, которым проводилось комплексное или комбинированное лечение.

Нулевая гипотеза: показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у пременопаузальных пациентов могут отличаться от показателей выживаемости у постменопаузальных пациентов.

В качестве первичной конечной точки оценивалась 5-летняя безрецидивная выживаемость. В качестве вторичной конечной точки оценивалась 5-летняя общая выживаемость.

Критериями включения пациентов в это ретроспективное исследование стали:

1. ≥ 18 лет.

2. Гистологически подтвержденный инвазивный неспецифицированный (NST, NOS, БДУ) рак молочной железы с иммуногистохимическими характеристиками опухоли.

3. II клиническая стадия – (c)T1N1M0; (c)T2N0M0; (c)T2N1M0.

4. Проведенное хирургическое лечение в рамках комплексного лечения РМЖ.

5. Проведенное неоадъюvantное, постнеоадъюvantное и адъюvantное системное лечение.

6. Период наблюдения после лечения 60 месяцев.

Критерии исключения пациентов из исследования включали следующие параметры:

1. Рак молочной железы I, III, IV стадии.

2. Проведенное не в полном объеме неоадъюvantное или адъюvantное системное лечение.

3. Прогрессирование болезни во время лечения.

4. Отсутствие информации о гистологических и иммуногистохимических характеристиках опухоли до и после начала лечения.

5. Отсутствие информации о проведенном адъюvantном лечении.

6. Отсутствие информации о менопаузальном статусе пациента в медицинских документациях.

Общая выживаемость (OB) – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – интервал времени от даты начала лечения до даты выявления местного или отдаленного заболевания.

Графическое изображение дизайна первой части ретроспективного исследования представлено на рисунке 2. Клинико-морфологические характеристики пациентов и распределение их по группам приведены в таблице 1.

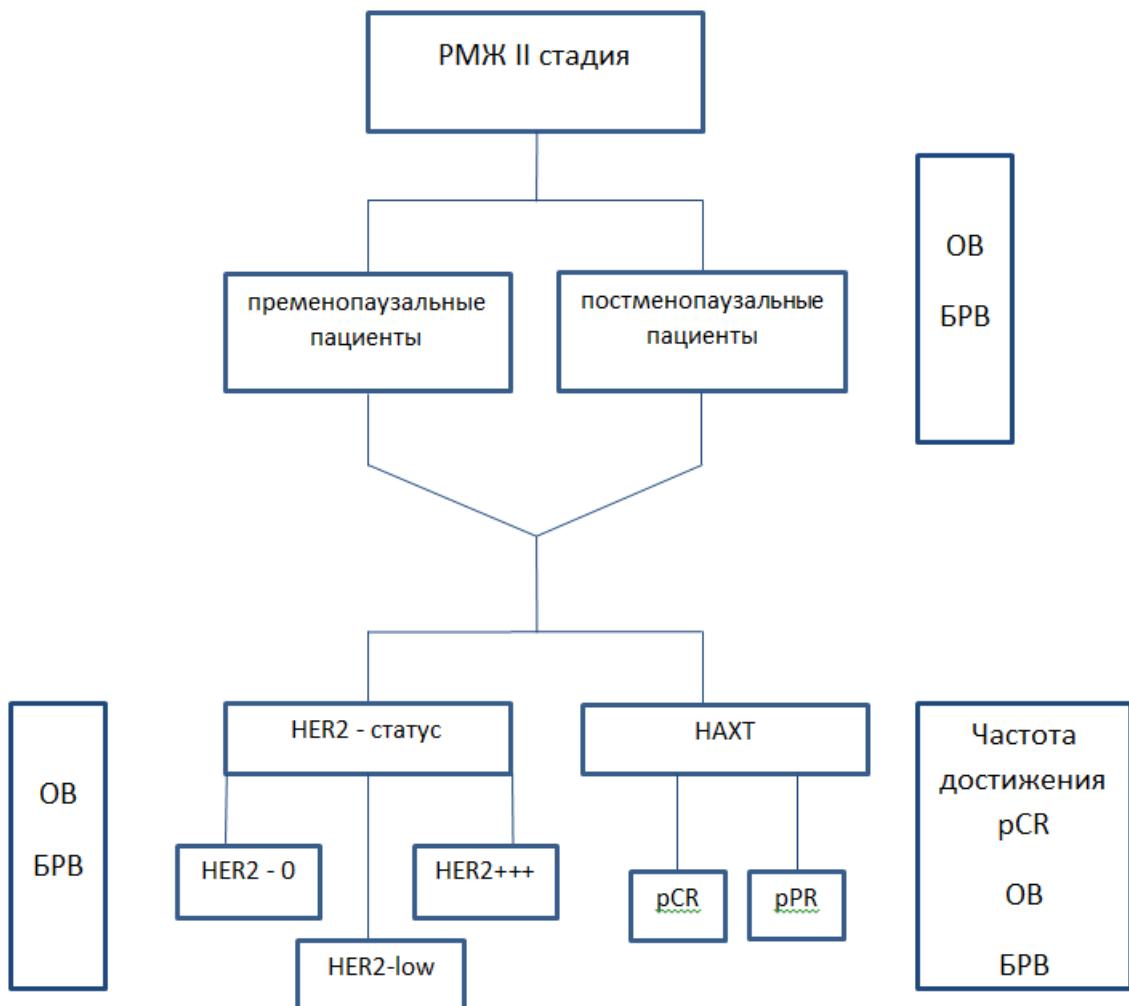


Рисунок 2 – Дизайн первой части ретроспективного исследования

2.1.2 Общая клиническая характеристика пациентов

Ретроспективный дизайн исследования был использован для сбора данных пациентов, закончивших лечение на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование включены пациенты со II клинической стадией, которые проходили лечение в период с 2011 по 2019 г.

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:

1. УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока.
2. Маммография.
3. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.
4. УЗИ органов малого таза/КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.
5. Остеосцинтиграфия.
6. МРТ головного мозга (для опухолей, имеющих биологически агрессивный биологический подтип – ТНРМЖ/HER2+).
7. Пункционная/трепанобиопсия регионарных лимфоузлов, имеющих нарушение дифференцировки по данным инструментальных методов исследований, с последующим цитологическим/гистологическим исследованием.
8. 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.

При HR+/HER2-негативном подтипе РМЖ схемы терапии были следующими:

AC-T – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений.

FAC – 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели до 6 циклов.

Все пациентки с HR+/HER2-негативным РМЖ после завершения местно-регионарного лечения в адъювантном режиме получали гормонотерапию тамоксифеном или препаратом из группы ингибиторов ароматазы, у пременопаузальных пациенток при T2N1 проводилась овариальная супрессия.

При HER2-позитивном подтипе РМЖ схемы терапии были следующими:

AC-TH – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 курса → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений.

AC-DHP – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2-3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла.

TCH – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов.

В адъювантном режиме больные получали таргетную терапию: Трастузумаб – 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; (при урT0–IaирN0 или RCB 0 – адъювантная терапия трастузумабом в течение периода не превышающего 12 мес., включая дооперационный этап (17 введений за вычетом количества введений анти-HER2-препаратов на дооперационном этапе) (± адъювантная ГТ в зависимости от уровня РЭ)).

Пациенты, имеющие трижды негативный подтип РМЖ, получали неоадъювантную химиотерапию по схемам:

FAC – 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели до 6 циклов.

AC-TCarb – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC6 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла.

АС-Т – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений.

В случае резидуального заболевания пациентки получали капецитабин – 2000-2500 мг/м² внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 мес. материала (резидуальной опухоли) по шкале RCB (residual cancer burden, остаточная опухолевая нагрузка), 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.

При выполнении хирургического лечения первым этапом, пациенты всех групп получали в адъювантном режиме системную терапию в зависимости от биологического подтипа РМЖ по схемам:

АС-Т – доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений.

DC – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла.

При HER2+ pT1bN0 Паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений; далее – трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

HR+ РМЖ: ГТ – тамоксифен 20 мг 1 раз в сутки длительно или ингибиторы ароматазы (ИА) (летrozол 2,5 мг, анастразол 1 мг, эксеместан 25 мг 1 раз в день, длительно). Адъювантная лучевая терапия (АЛТ) проводилась согласно действующим рекомендациям на момент лечения пациентов.

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 (14,5%)	22 (20,8%)
	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%)
Неоадъювантная химиотаргетная терапия	нет	131 (82,4%)	87 (82,1%)
	да	28 (17,6%)	19 (17,9%)

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Категории	Менопаузальный статус	
		женщины в пременопаузе	женщины в постменопаузе
Неоадьюванная 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%)
Адьюванная гормонотерапия	нет	70 (44,1%)	43 (40,6%)
	да	89 (55,9%)	63 (59,4%)
Адьюванная химиотерапия	нет	101 (63,5%)	72 (67,9%)
	да	58 (36,5%)	34 (32,1%)
Адьюванная 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%)

2.2 Вторая часть ретроспективного исследования

2.2.1 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 или комбинированное лечение.

Нулевая гипотеза: степень достижения патоморфологического ответа на таргетную терапию у пременопаузальных пациентов могут отличаться от степени достижения у постменопаузальных пациентов.

Критериями включения пациентов в это ретроспективное исследование стали:

1. ≥ 18 лет.
2. Гистологически подтвержденный инвазивный неспецифицированный (NST, NOS, БДУ) рак молочной железы.
3. HER2-позитивный (3 балла по иммуногистохимическому анализу или 2 балла и амплификация гена HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)).
4. II клиническая стадия – (c)T1N1M0; (c)T2N0M0; (c)T2N1M0.
5. Проведенная неоадъювантная системная терапия по схемам DHP или DCHP или AC-THP.
6. Проведенное хирургическое вмешательство.

Критериями не включения пациентов в данное исследование являлись:

1. Рак молочной железы I, III, IV стадии.
2. Проведенное неоадъювантное системное лечение без двойной таргетной терапии.
3. Прогрессирование заболевания во время лечения.
4. Отсутствие информации о гистологических и иммуногистохимических характеристиках опухоли до начала лечения.
5. Отсутствие описания степени достижения патоморфологического ответа на неоадъювантную терапию в гистологическом заключении после стандартных хирургических вмешательств.

6. Отсутствие информации о менопаузальном статусе пациента в медицинских документациях.

Графическое изображение дизайна второй части ретроспективного исследования представлено на рисунке 3. Клинико-морфологические характеристики пациентов и распределение их по группам приведены в таблице 2.

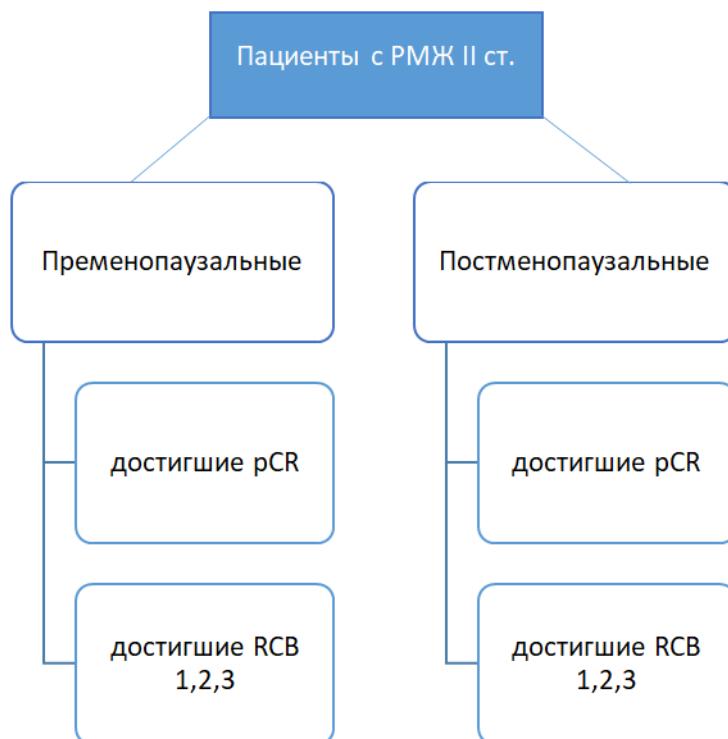


Рисунок 3 – Дизайн второй части ретроспективного исследования

2.2.2 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 или комбинированное лечение. Все включенные пациенты были распределены на 2 группы, в зависимости от менопаузального статуса.

В первую группу вошли пременопаузальные пациенты, во вторую группу – постменопаузальные. Каждая группа пациентов была распределена на 3 группы, в зависимости от схемы неоадъювантной 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 неоадъювантной системной терапии, выполнялось хирургическое лечение, с дальнейшим гистологическим исследованием, с оценкой степени достижения патоморфологического ответа по RCB.

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%)

Продолжение таблицы 2

Характеристика		Менопаузальный статус	
		женщины в пременопаузе	женщины в постменопаузе
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%)

2.3 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-Мейера. 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).

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка показателей выживаемости

3.1.1 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.

I группа: 159 пременопаузальных пациентов. Средний возраст составил 42 года (28-49).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 77,2%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 96,8%.

II группа: 106 постменопаузальных пациентов. Средний возраст составил – 56 лет (50-78).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 85,6%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 95,1%.

Как показано в таблице 3 и на рисунках 4, 5 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%, $p=0,522$).

Таблица 3 – Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса

Выживаемость	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе		p
БРВ	77,2	69,9-83,0	85,6	77,3-91,1	0,105
ОВ	96,8	92,6-98,7	95,1	88,5-97,9	0,522

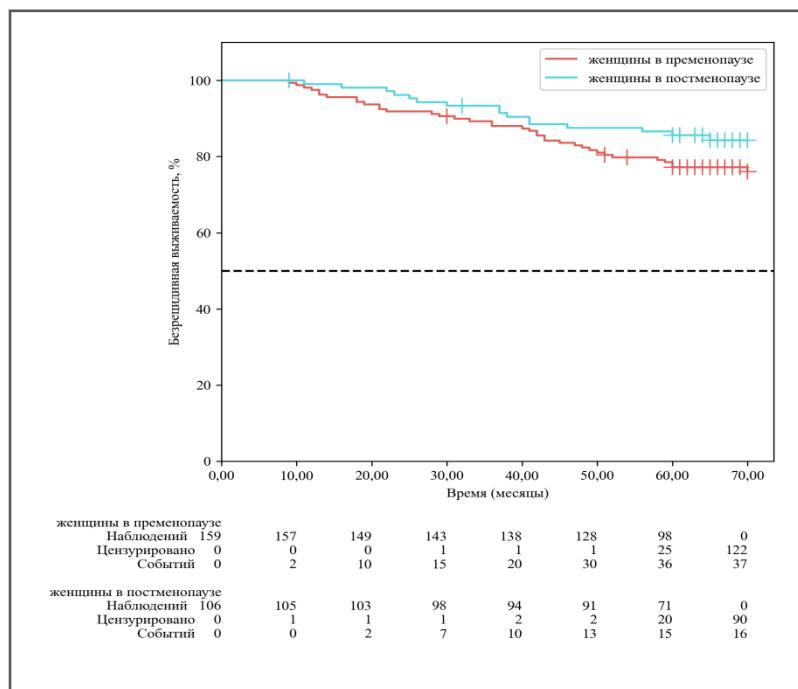


Рисунок 4 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса

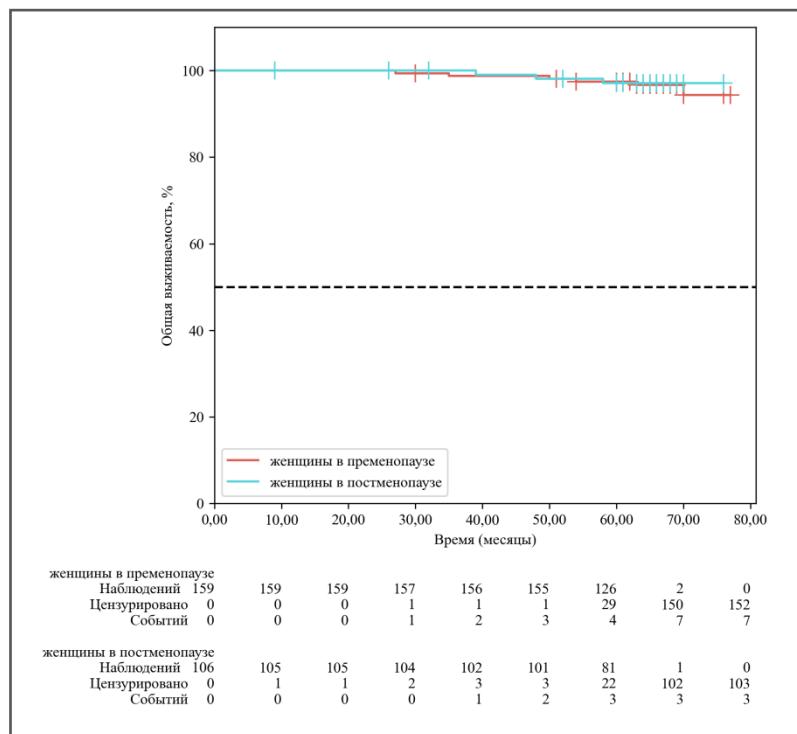


Рисунок 5 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) в зависимости от менопаузального статуса

3.1.2 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.

В таблицах 4, 5 и на рисунках 6, 7, представлены данные о выживаемости при HR+/HER2-негативном подтипе. У пременопаузальных пациентов показатели БРВ не отличались от показателей постменопаузальных пациентов (76,2% против 86,1%, p=0,265). Показатели ОВ составили 94,8% против 100,0%, p=0,151.

Таблица 4 – Показатели безрецидивной выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли

Биологический подтип (ИГХ)	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе		p
	безрецидивная выживаемость	95% ДИ	безрецидивная выживаемость	95% ДИ	
HR+/HER2-	76,2	62,2-85,6	86,1	69,8-94,0	0,265
HER2+	78,0	63,8-87,2	90,7	77,1-96,4	0,170
THP	74,5	60,2-84,3	76,0	54,2-88,4	0,959

Таблица 5 – Показатели общей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли

Биологический подтип (ИГХ)	женщины в пременопаузе		женщины в постменопаузе		p
	общая выживаемость	95% ДИ	общая выживаемость	95% ДИ	
HR+/HER2-	94,8	80,8-98,7	100,0	100-100	0,151
HER2+	98,0	86,6-99,7	95,3	82,7-98,8	0,877
THP	94,1	82,9-98,1	95,8	73,9-99,4	0,749

HR+/HER2-негативный подтип выявлен у 58 (36,5%) пременопаузальных пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 76,2%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,8%.

У постменопаузальных пациентов HR+/HER2-негативный подтип выявлен у 38 (35,9%) пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 86,1%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 100,0%.

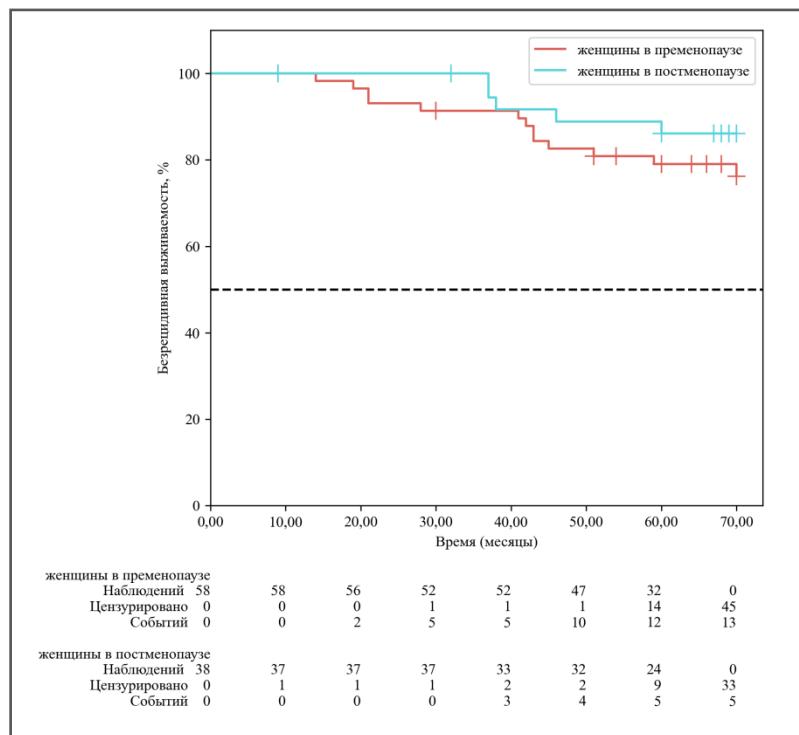


Рисунок 6 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HR+/HER2-негативным подтипов

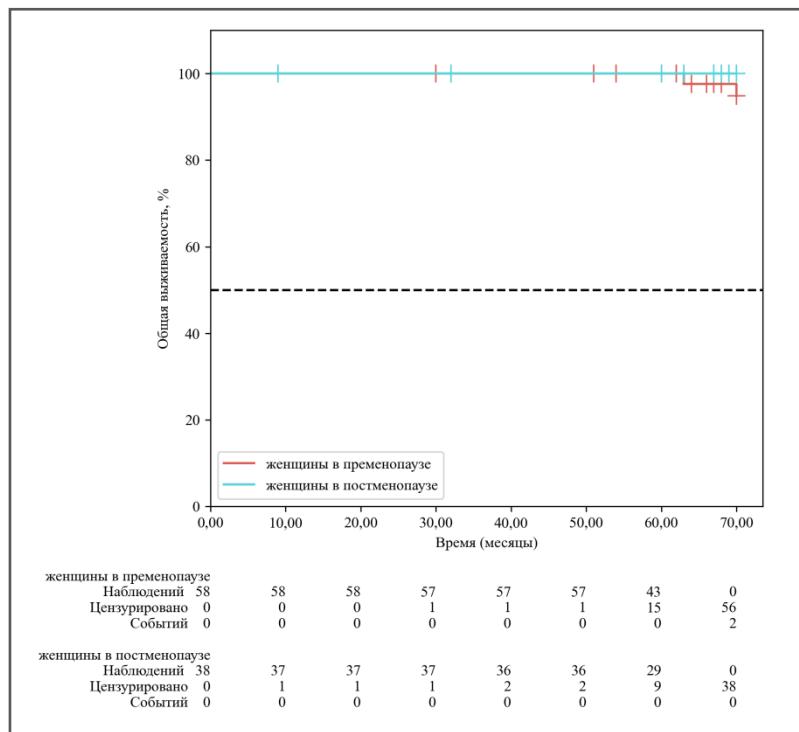


Рисунок 7 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HR+/HER2-негативным подтипов

HER2-позитивный подтип выявлен у 50 (31,5%) пременопаузальных пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 78%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 98,0%.

HER2-позитивный подтип выявлен у 43 (40,6%) постменопаузальных пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 90,7%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 95,3%.

Как видно из таблиц 4, 5 и рисунков 8, 9, 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%, $p=0,877$).

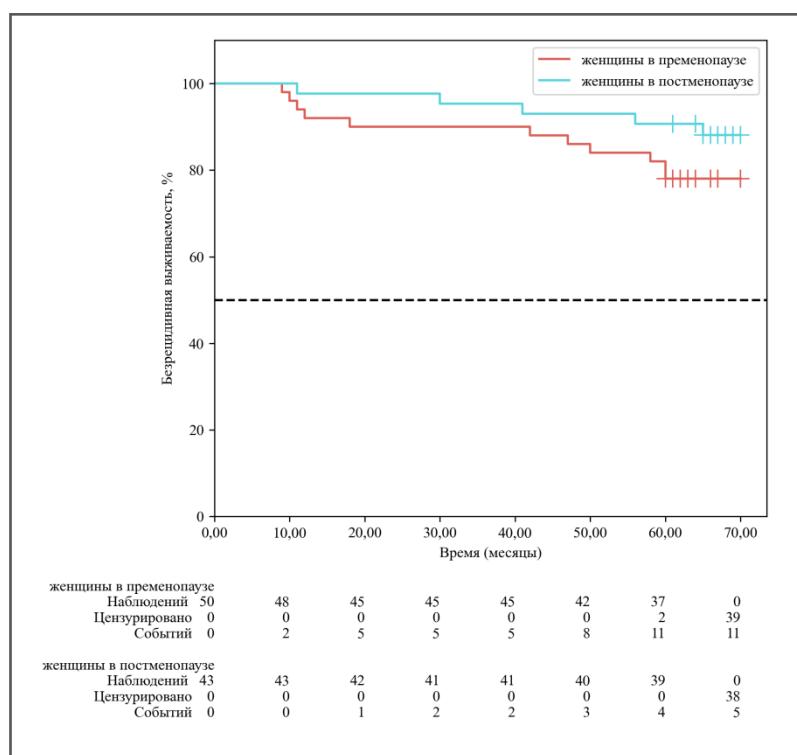


Рисунок 8 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HER2-позитивным подтипов

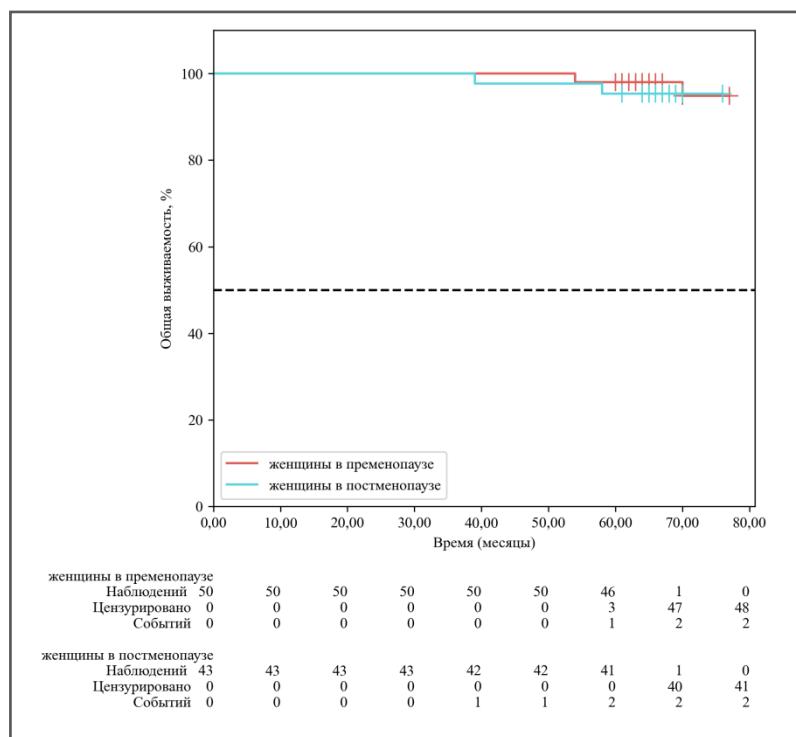


Рисунок 9 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ)
в зависимости от менопаузального статуса у пациентов
с HER2-позитивным подтипов

ТНРМЖ выявлен у 51 (32,1%) пременопаузальных пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 74,5%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,1%.

ТНРМЖ выявлен у 25 (23,6%) постменопаузальных пациентов.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 76,0%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 95,8%.

В таблицах 4, 5 и на рисунках 10, 11, представлены данные о выживаемости при ТНРМЖ. ТНРМЖ выявлен преимущественно у молодых пациентов. 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%, $p=0,749$.

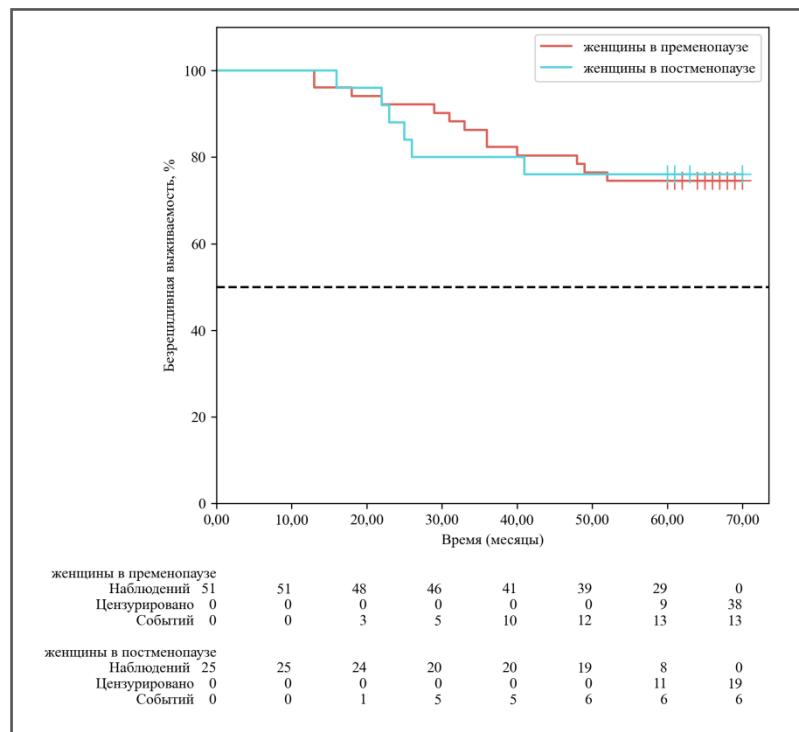


Рисунок 10 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с ТНРМЖ

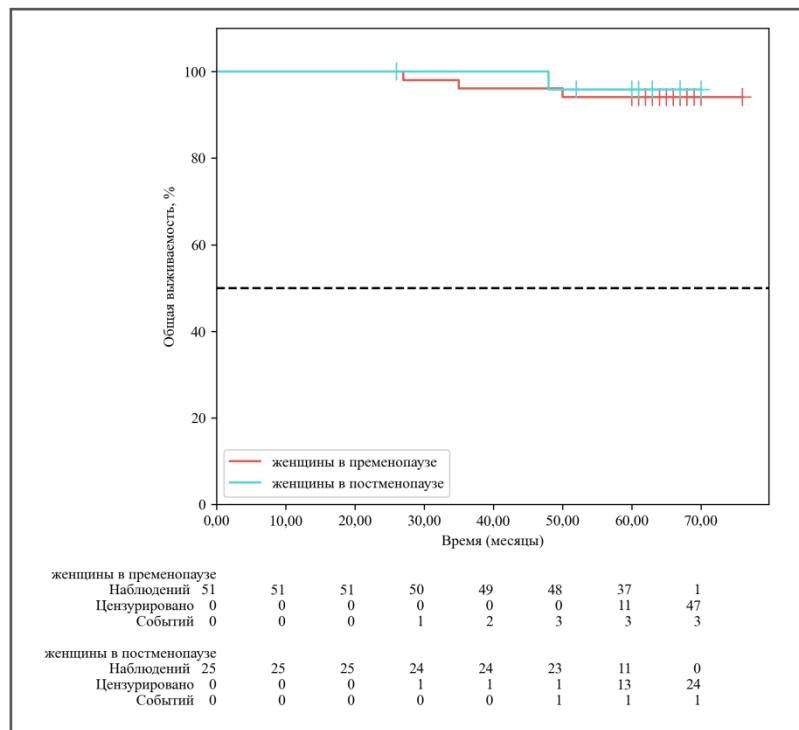


Рисунок 11 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с ТНРМЖ

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

***3.2.1 Анализ эффективности неоадъювантной системной терапии
в достижении частичного и полного патоморфологического ответа
у пациентов с ранним раком молочной железы
в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа***

Из 265 пациентов неоадъювантная терапия была проведена 237 (89,4%) пациентам. Из них:

- 139 (58,6%) пременопаузальных пациентов
- 98 (41,5%) постменопаузальных пациентов

Проведен анализ эффективности различных схем проводимой неоадъювантной системной терапии в достижении частичного и полного патоморфологического (pPR, pCR) ответов при различных биологических подтипах РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса. Степень патоморфологического ответа в зависимости от схемы неоадъювантной терапии при HR+/HER2-негативном подтипе РМЖ указана в таблице 6.

Таблица 6 – Степень патоморфологического ответа на неоадъювантную системную терапию при HR+/HER2-негативном подтипе

Схема ХТ	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе	
	pPR	pCR	pPR	pCR
AC	3 (6,5%)	–	4 (12,1%)	1 (33,35%)
AC-Таксаны	20 (43,5%)	2 (28,6%)	8 (24,2%)	2 (66,65%)
Таксаны	13 (28,3%)	3 (42,8%)	1 (3,03%)	–
AC+TCarb	1 (2,2%)	–	–	–

Продолжение таблицы 6

Схема ХТ	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе	
	pPR	pCR	pPR	pCR
FAC	7 (15,2%)	2 (28,6%)	8 (24,27%)	–
Гормонотерапия	2 (4,3%)	–	12 (36,4%)	–

У пременопаузальных пациентов при HR+/HER2-негативном подтипе неоадьювантную терапию получили 53 (38,2%). Из них pCR достигли – 7 (13,2%), а pPR – 46 (86,8%).

У постменопаузальных пациентов при HR+/HER2-негативном подтипе неоадьювантную терапию получили 36 (36,7%) пациентов. Из них pCR достигли – 3 (8,3%), а pPR – у 33 (91,7%). В настоящее время, рекомендуемой схемой НСТ при РМЖ и часто используемой является схема АС-Т. Как видно из рисунка 12, в пременопаузальной группе частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-Т составила 9,1%, pPR – 90,9%.

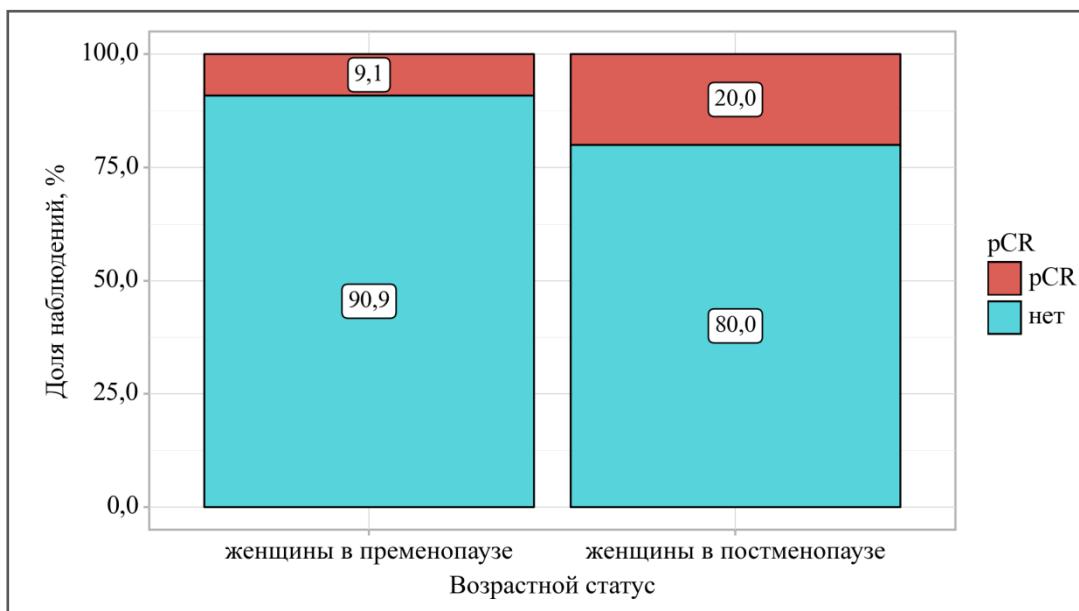


Рисунок 12 – Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т у пациентов с HR+/HER2-негативным РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса ($p=0,572$)

В постменопаузальной группе частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-Т составила 20%, pPR – 80%. После неоадъювантной гормонотерапии не наблюдалось достижения pCR.

HR+/HER2-позитивный и HR-/HER2-позитивный подтипы объединены в одну группу. Степень патоморфологического ответа в зависимости от схемы неоадъювантной терапии при HER2-позитивном подтипе РМЖ указана в таблице 7.

Таблица 7 – Степень патоморфологического ответа на неоадъювантную системную терапию при HER2-позитивном подтипе ($p=0,127$)

Схема ХТ	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе	
	pPR	pCR	pPR	pCR
АС	4 (11,5%)	–	4 (14,8%)	–
АС-Т	5 (14,3%)	1(14,3%)	8 (29,6%)	1 (8,3%)
Таксаны+Трастузумаб	1 (2,8%)	1(14,3%)	1 (3,7%)	2(16,7%)
Таксаны	–	–	1 (3,7%)	–
FAC	4 (11,4%)	(%)	4 (14,8%)	2 (16,6%)
АС-Т+Трастузумаб	19 (54,3%)	4(57,1%)	7 (26%)	7(58,4%)
АС+ТНР	–	1(14,3%)	–	–
TCH	2 (5,7%)	–	1 (3,7%)	–
FEC+Трастузумаб	–	–	1 (3,7%)	–

У пременопаузальных пациентов при HER2-позитивном подтипе неоадъювантную терапию получили 42 (30,3%). Из них pCR достигли – 7 (16,7%), а pPR – 35 (83,3%).

У постменопаузальных пациентов при HER2-позитивном подтипе неоадъювантную терапию получили 39 (39,8%) пациентов. Из них pCR достигли – 12 (30,8%), а pPR – 27 (69,2%).

У данных пациентов, чаще использована НСТ по схеме АС-Т+Трастузумаб. Как видно из рисунка 13, в пременопаузальной группе частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-Т+Трастузумаб составила 17,4%, pPR – 82,6%. В постменопаузальной группе частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-Т+Трастузумаб составила 50,0%, pPR – 50,0%.

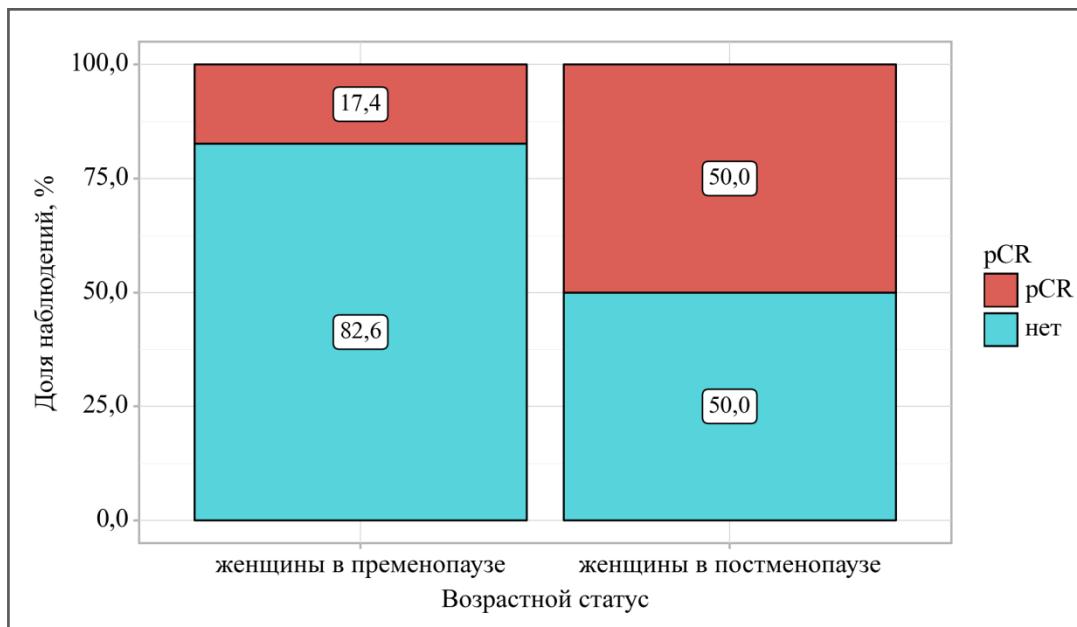


Рисунок 13 – Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т+Трастузумаб у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса ($p=0,063$)

Степень патоморфологического ответа в зависимости от схемы неоадъювантной терапии при ТНРМЖ указана в таблице 8.

У пременопаузальных пациентов при ТНРМЖ неоадъювантную терапию получили 44 (31,7%). Из них pCR достигли – 20 (45,5%), а pPR – у 24 (54,5%).

У постменопаузальных пациентов при ТНРМЖ неоадъювантную терапию получили 23 (23,5%). Из них pCR достигли – 4 (17,4%), а pPR – у 19 (82,6%).

При ТНРМЖ, чаще использована НСТ по схеме АС-Т, а также АС-TCarb. Как видно из рисунков 14, 15, в пременопаузальной группе частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-Т составила 45%, pPR – 55, частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-TCarb составила 66,7%, pPR – 33,3%. В постменопаузальной

группе частота достижения pPR после НСТ по схеме АС-Т составила 100,0% из 4 (100%), pCR достигнуто не было. Частота достижения pCR после НСТ по схеме АС-TCarb составила 37,5%, pPR – 62,5%.

Таблица 8 – Степень патоморфологического ответа на неоадъювантную системную терапию при ТНРМЖ

Схема ХТ	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе	
	pPR	pCR	pPR	pCR
AC	4 (16,7%)	–	5 (26,4%)	–
AC-Таксаны	11 (45,8%)	9 (45%)	4 (21,0%)	–
Таксаны	2 (8,3%)	–	1 (5,2%)	–
AC+TCarb	3 (12,5%)	6 (30%)	5 (26,4%)	3 (75%)
FEC	–	1 (5%)	1 (5,2%)	1 (25%)
TCarb	4 (16,7)	4 (20%)	3 (15,8%)	–

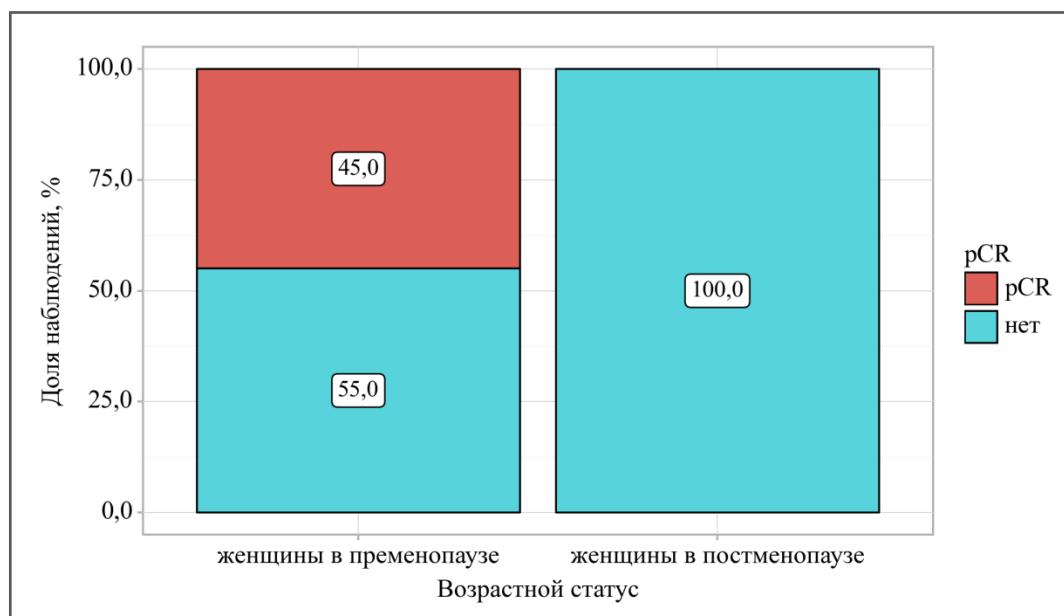


Рисунок 14 – Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т у пациентов с ТНРМЖ, в зависимости от менопаузального статуса ($p=0,259$)

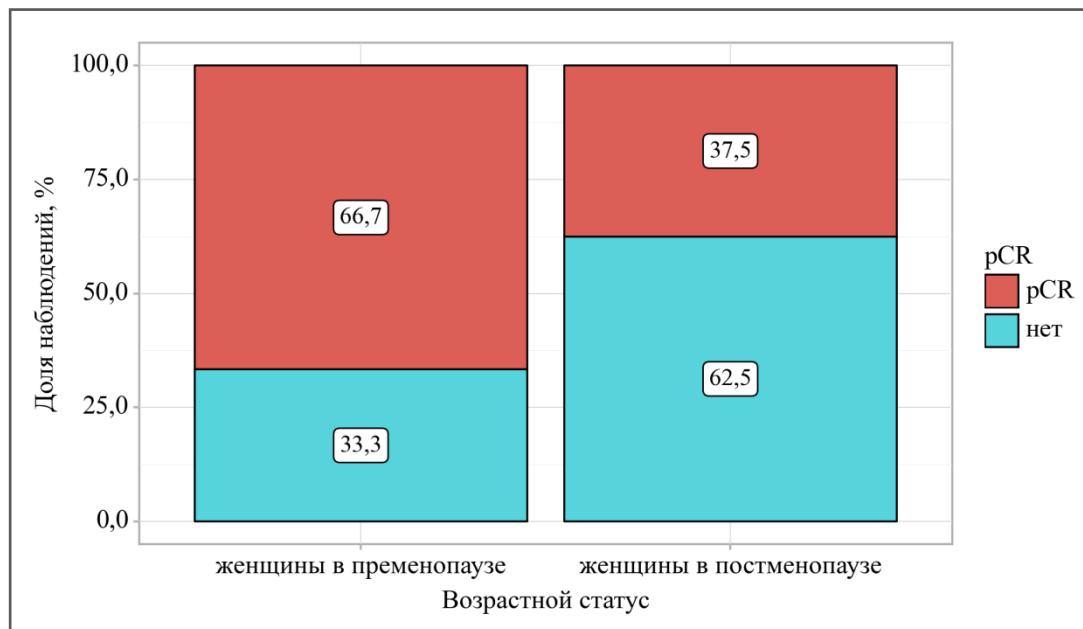


Рисунок 15 – Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме AC-TCarb у пациентов с ТНРМЖ, в зависимости от возрастного статуса ($p=0,347$)

3.2.2 Оценка показателей выживаемости у пациентов закончивших неоадъювантную системную терапию, в зависимости от менопаузального статуса и степени достижения патоморфологического ответа опухоли

Для определения эффективности неоадъювантной терапии, проводилась оценка показателей выживаемости в исследуемых группах:

I группа: 139 (58,6%) пациентов, женщины в пременопаузе.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 74,7%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,4%.

II группа: 98 (41,5%) пациентов, женщины в постменопаузе.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 85,5%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 96,8% .

Как видно из таблицы 9, рисунков 16, 17, только в постменопаузальной группе выявлено преимущество показателей 5-летней БРВ при сравнении 2-х

групп, закончивших неoadъювантную 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%, $p=0,642$).

Таблица 9 – Показатели 5-летней выживаемости пациентов, закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса

Выживаемость	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе		p
БРВ	74,7	64,7-80,0	85,5	76,7-91,1	0,033
ОВ	94,4	87,4-97,5	96,8	90,5-99,0	0,642

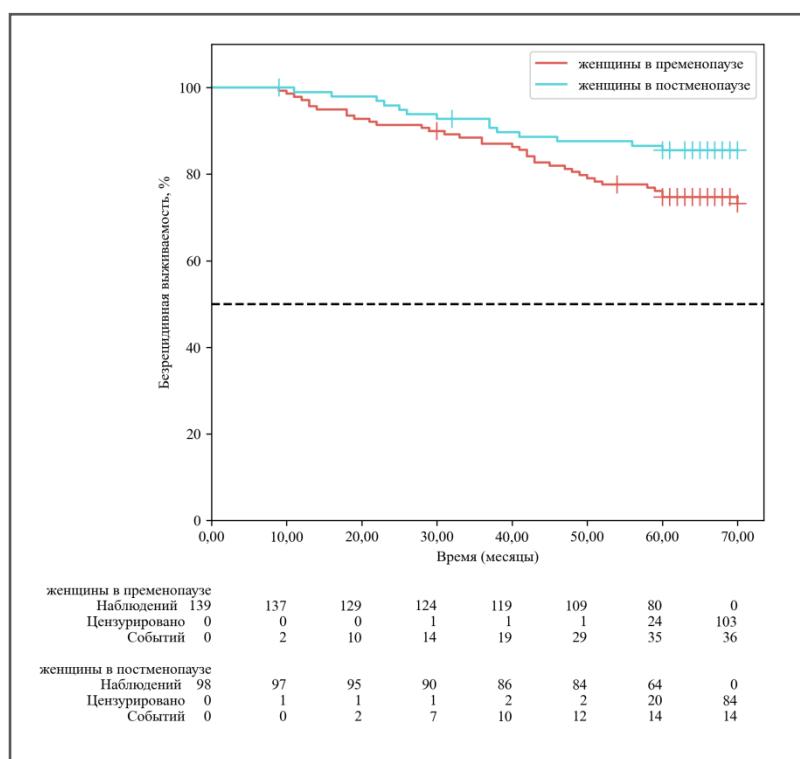


Рисунок 16 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов, закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса

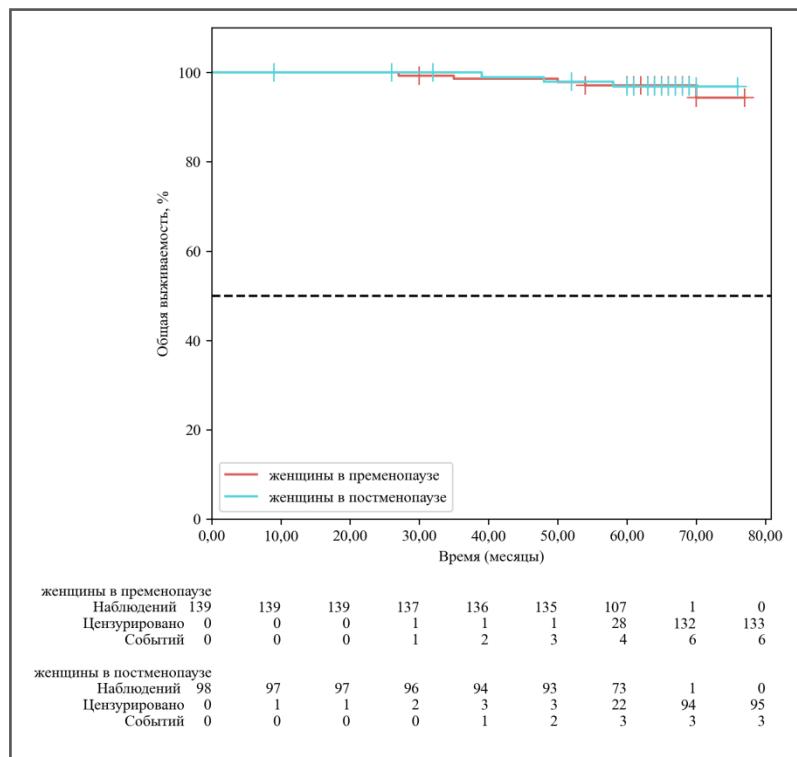


Рисунок 17 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) пациентов закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса

Далее проведен подгрупповой анализ БРВ и ОВ у пациентов, закончивших неоадьювантную системную терапию, в зависимости от достижения полного (pCR) и частичного патоморфологического регресса опухоли (pPR).

В I группе пременопаузальных пациентов, у 34 (24,5%) пациентов достигнут полный патоморфологический регресс (**pCR**).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 76,4%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 93,8%.

Количество пременопаузальных женщин, достигших **pPR** – 105 (75,5%).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 72,3%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,4%.

Во II группе постменопаузальных пациентов количество женщин, достигших pCR – 18 (18,4%).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 72,2%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,1%.

Количество постменопаузальных женщин, достигших pPR – 80 (81,6%).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 88,5%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 97,4%.

Как видно из таблиц 10, 11 и рисунков 18, 19, даже при достижении полного патоморфологического регресса у пациентов обеих групп, показатели безрецидивной выживаемости были относительно низкие (76,4% против 72,2%, $p=0,702$). Показатели общей выживаемости достигли 93,8% и 94,1%, соответственно.

Таблица 10 – Показатели 5-летней БРВ пациентов достигших pCR/pPR, в зависимости от возрастного статуса

Показатели	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе		p
pCR	76,4	58,2-87,4	72,2	45,6-87,4	0,702
pPR	72,3	62,2-80,1	88,5	79,1-93,9	0,009

Таблица 11 – Показатели 5-летней ОВ пациентов достигших pCR/pPR, в зависимости от возрастного статуса

Показатели	Женщины в пременопаузе		Женщины в постменопаузе		p
pCR	93,8	63,2-99,1	94,1	65,0-99,1	0,568
pPR	94,4	86,6-97,7	97,4	90,0-99,3	0,435

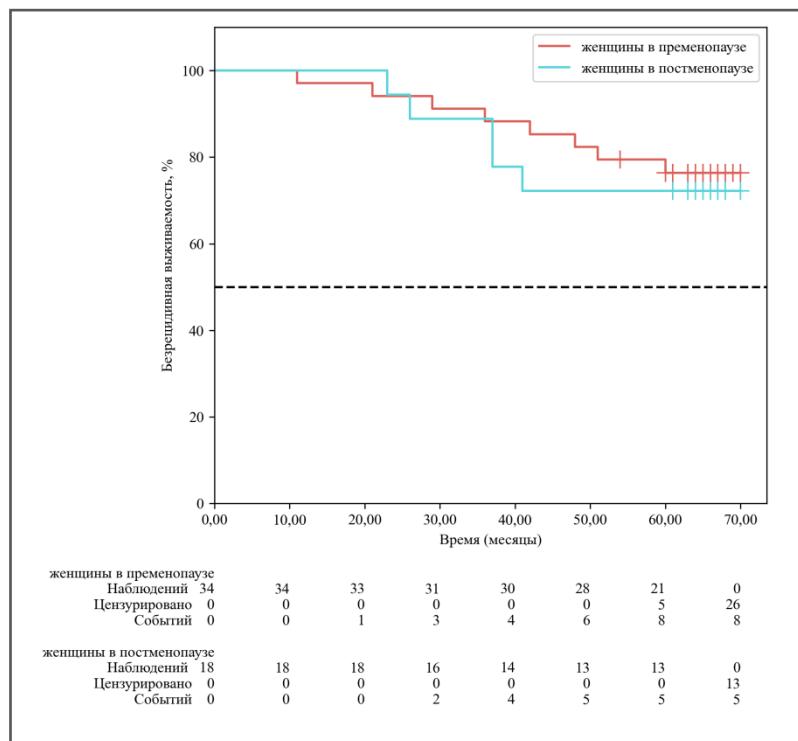


Рисунок 18 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов достигших pCR, в зависимости от возрастного статуса

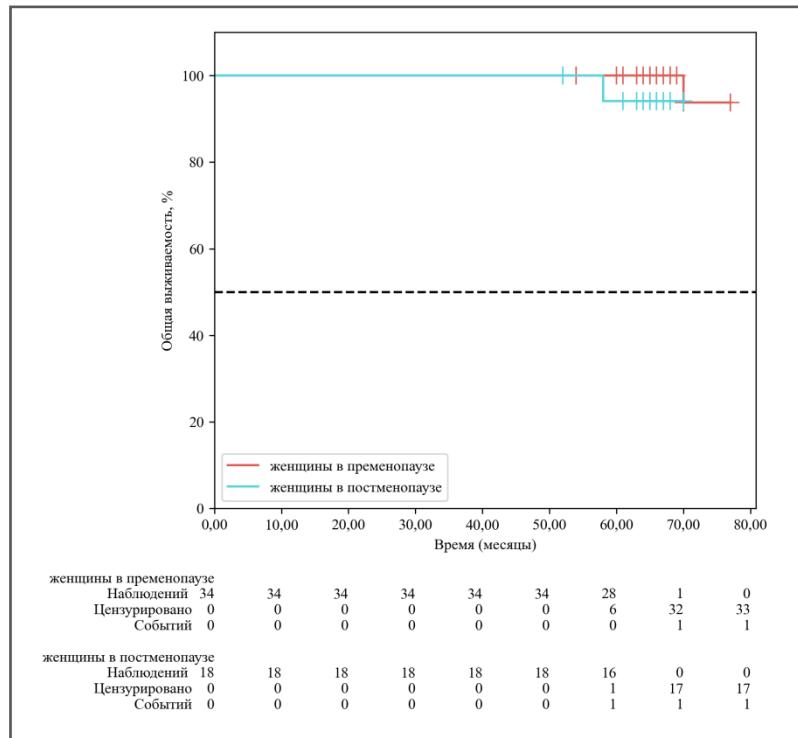


Рисунок 19 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) пациентов достигших pCR, в зависимости от возрастного статуса

Из таблиц 10, 11, рисунков 20, 21 видно, что у пременопаузальных пациентов с резидуальным заболеванием показатели безрецидивной выживаемости достоверно были ниже, чем у постменопаузальных (72,3% против 88,5%, $p=0,009$). Показатели общей выживаемости достигли 94,4% и 97,4%, соответственно.

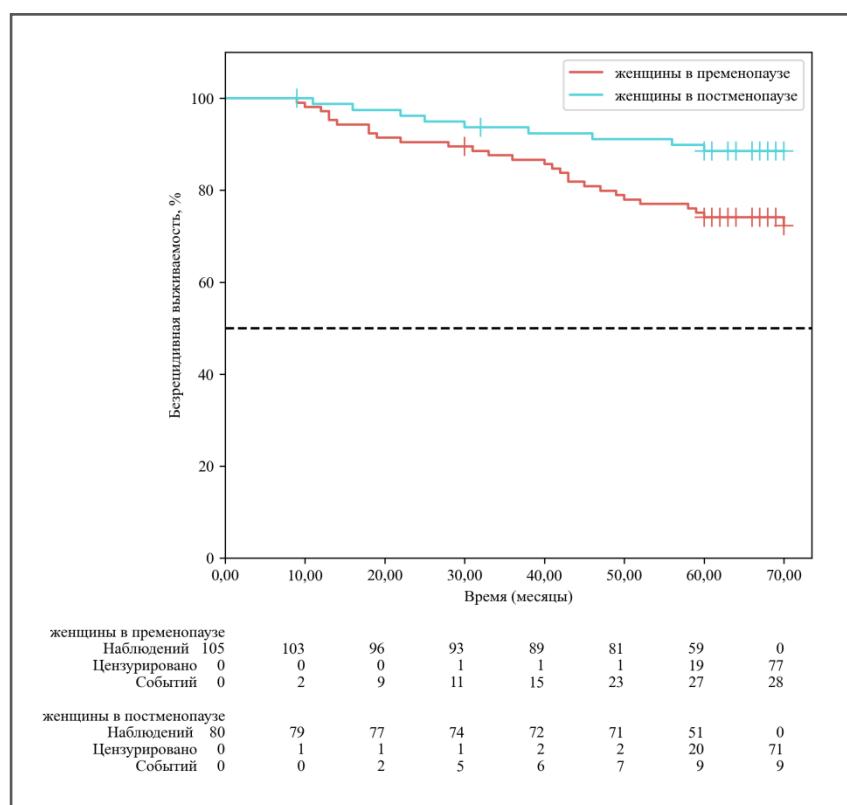


Рисунок 20 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов достигших pPR, в зависимости от возрастного статуса

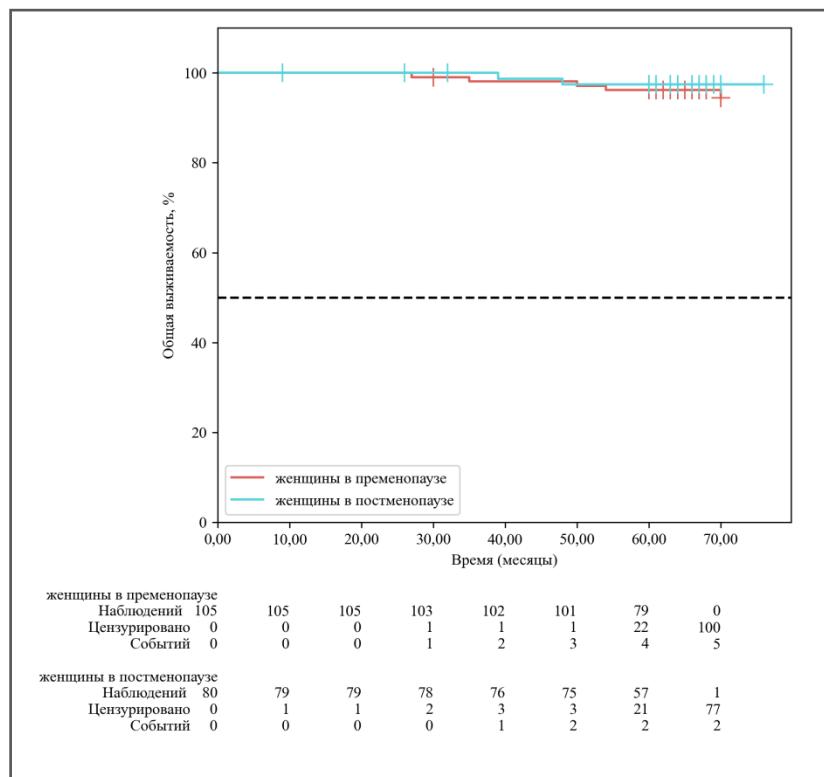


Рисунок 21 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) пациентов достигших pPR, в зависимости от возрастного статуса

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

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

Из проанализированных 265 пациентов выявлено 97 (36,6%) пациентов с HER2-low, из которых 71 с HR+ (73,2%) и 26 пациентов с HR- (26,8%). Большую долю HER2-low опухолей составили люминальный А ($n=33$, (34%)) и люминальный В ($n=38$, (39,2%)) подтипы. В общей сложности 93 (35,1%) опухолей были определены как HER2-позитивные, из которых 58 (62,4%) пациентов с HR+

и 35 (37,6%) с HR-. 25 (33,3%) пациентов были классифицированы как HR+/HER2- и 50 (66,7%) HR-/HER2- (таблица 12, рисунок 22).

Таблица 12 – Распределение пациентов в зависимости от уровня экспрессии HER2

HER2-статус	Уровни экспрессии HER2-neu				Общее количество пациентов
	0	1+	2+	3+	
HER2-0	75 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	75 (100,0%)
HER2-low (1+ или 2+/ISH -)	0 (0,0%)	85 (87,6%)	12 (12,4%)	0 (0,0%)	97 (100,0%)
HER2-3+ /2+/ ISH +	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (17,2%)	77 (82,8%)	93 (100, 0%)

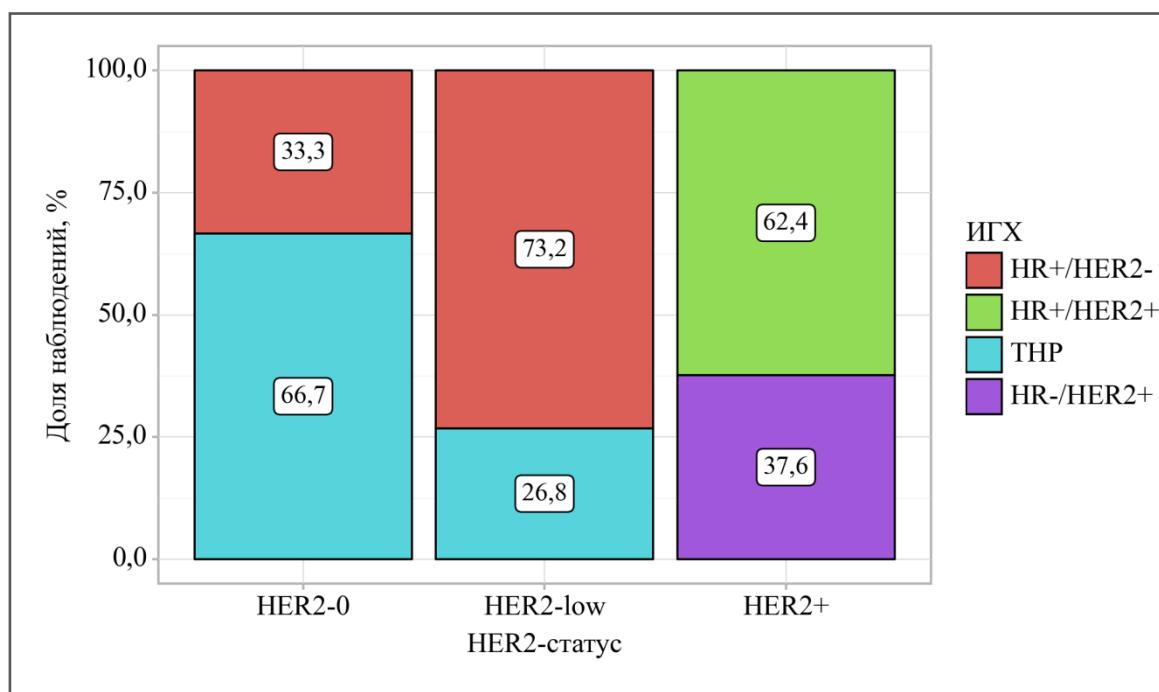


Рисунок 22 – Распределение пациентов в зависимости от HER2-статуса при различных биологических подтипах РМЖ

Как видно из таблицы 13, рисунка 23 из 159 пременопаузальных женщин у 50 (31,4%) пациенток выявлен HER2-low, из которых 39 (24,6%) HR+ и 11 (6,9%) HR-. 50 (31,4%) опухолей были определены как HER2-позитивные, из которых 33 (20,7%) HR+ и 17 (10,7%) HR-. У 59 (37,2%) выявлены HER2-0 опухоли, из них 19 (11,9%) и 40 (25,2%) были классифицированы как HER2-/HR+ и HER2-/HR- соответственно.

Таблица 13 – Распределение пре- и постменопаузальных пациентов в зависимости от ИГХ подтипа

Биологические подтипы опухоли (ИГХ)	HER2-статус	Возрастной статус	
		женщины в пременопаузе 159	женщины в постменопаузе 106
HR+/HER2-	0	19 (11,9%)	6 (5,6%)
	(1+ или 2+/ISH -)	39 (24,6%)	32 (30,2%)
THRMЖ	0	40 (25,2%)	10 (9,5%)
	(1+ или 2+/ISH -)	11 (6,9%)	15 (14,2%)
HR+/HER2+++	3+ /2+/ISH +	33 (20,7%)	25 (23,6%)
HR-/HER2+++	3+ /2+/ISH +	17 (10,7%)	18 (16,9%)

Из 106 постменопаузальных женщин у 47 (44,4%) пациенток выявлен HER2-low, из которых 32 (30,2%) HR+ и 15 (14,2%) HR-. У 43 (40,5%) пациентов опухоли были определены как HER2-позитивные, из которых 25 (23,6%) HR+ и 18 (16,9%) HR-. HER2-0 выявлен у 16 (15,1%), из них 6 (5,6%) и 10 (9,5%) были классифицированы как HER2-/HR+ и HER2-/HR- соответственно.

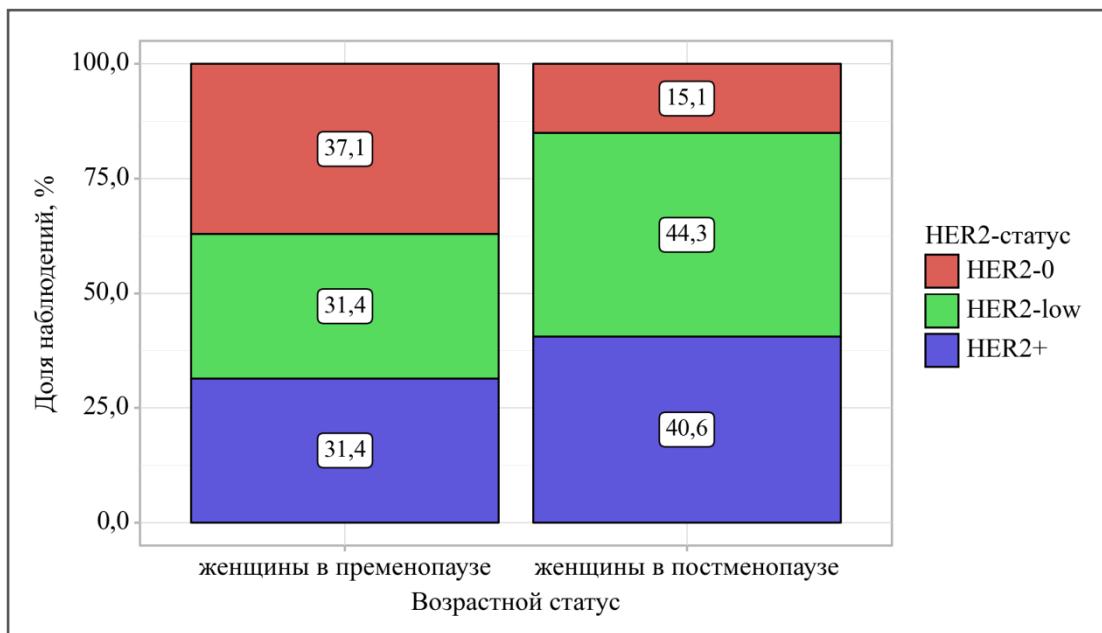


Рисунок 23 – Распределение пре- и постменопаузальных пациентов в зависимости от HER2-статуса ($p<0,001$)

Из рисунка 23 видно, что HER2-low опухоли чаще наблюдаются у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными, 44,3% против 31,4% ($p<0,001$).

3.3.2 Анализ отдаленных результатов (берецидивная 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.

I группа: 159 (60%) пременопаузальных пациентов. Из них:

Ia подгруппа: 59 (37,2%) пациентов, с отсутствием экспрессии HER2 (HER2-0).

Показатель 5-летней БРВ равнялся 79,4%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 98,3%.

I_b подгруппа: 50 (31,4%) пациентов с HER2-low.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 73,9%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 90,7%.

I_c подгруппа: 50 (31,4%) пациентов с HER2-позитивным статусом.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 78,0%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 94,8%.

Как видно из таблицы 14, рисунков 24, 25, 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 14 – 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

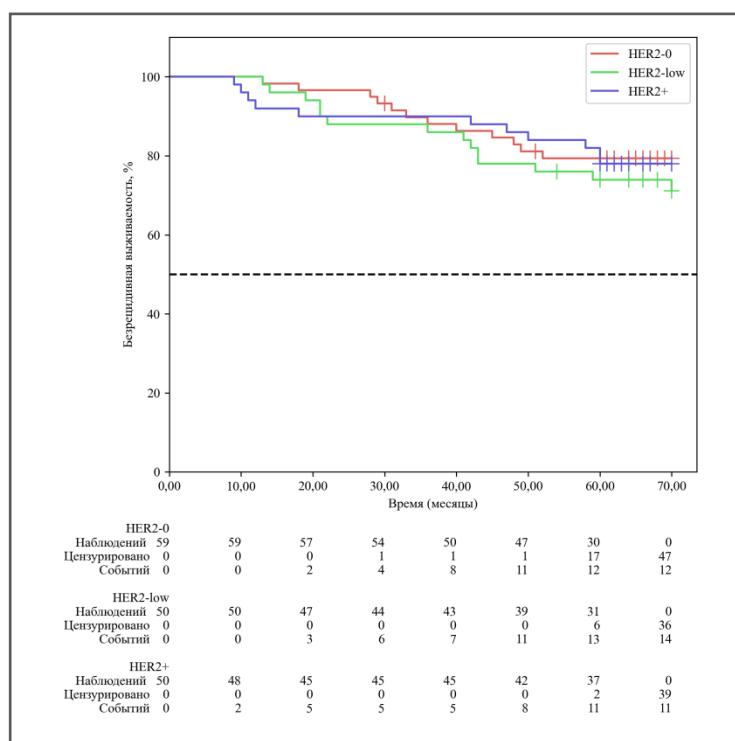


Рисунок 24 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier

(5-летняя БРВ) у пременопаузальных, в зависимости от HER2-статуса

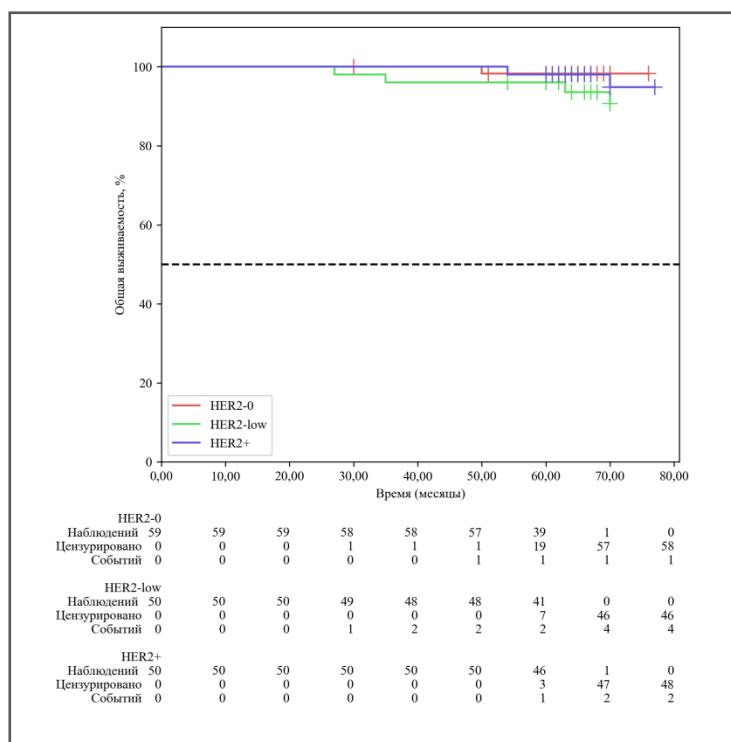


Рисунок 25 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) у пременопаузальных, в зависимости от HER2-статуса

II группа: 106 (40%) постменопаузальных пациентов

IIa подгруппа: 16 (15,1%) пациентов, с HER2-0.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 87,5%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 100,0%.

IIб подгруппа: 47 (44,3%) пациентов с HER2-low.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 80,1%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 97,8%.

IIc подгруппа: 43 (40,6%) пациентов, с HER2-позитивным статусом.

Показатель 5-летней БРВ равнялся 90,7%.

Показатель 5-летней ОВ достиг 95,3%.

Как видно из таблицы 15, рисунков 26, 27, 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 15 – 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

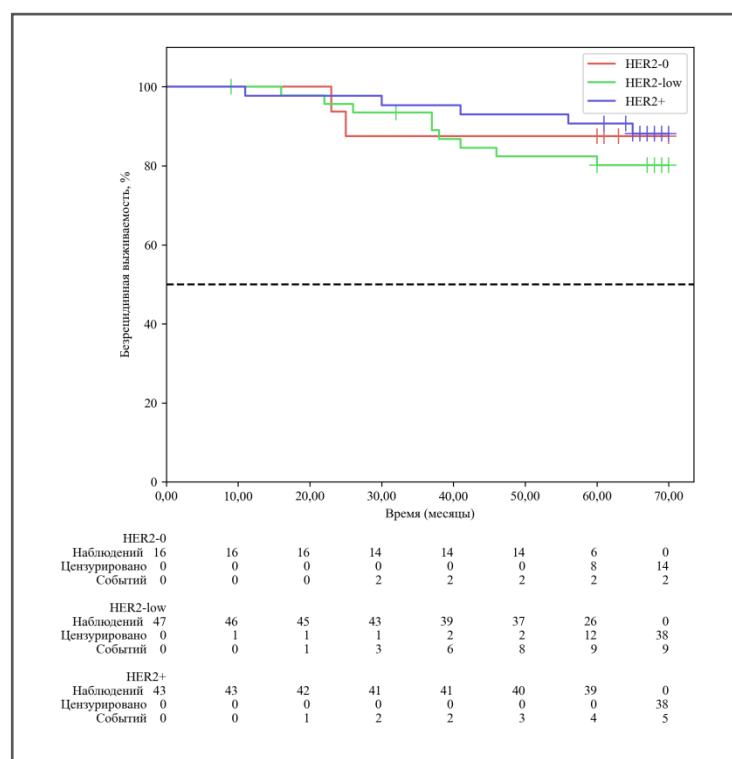


Рисунок 26 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) у постменопаузальных, в зависимости от HER2-статуса

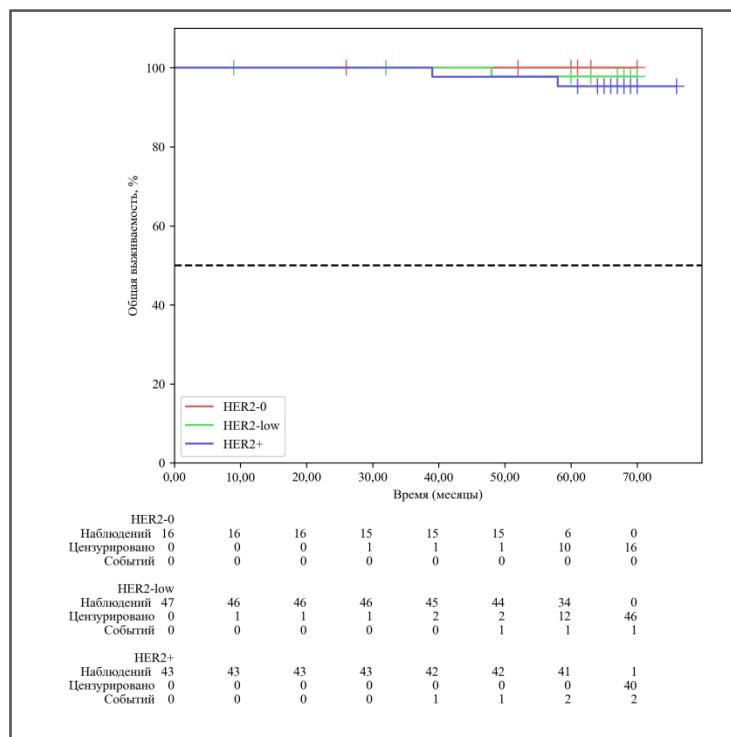


Рисунок 27 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) у постменопаузальных пациентов, в зависимости от HER2-статуса

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+.

Как видно из таблиц 16, 17, у пременопаузальных пациентов, показатели БРВ не имели достоверных отличий в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2-0, 74,3% против 89,2% ($p=0,158$). У постменопаузальных пациентов, показатели безрецидивной выживаемости также не отличались в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2-0, 83,3% против 100,0% ($p=0,163$). Показатели ОВ у пременопаузальных пациентов составили в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2-0, 94,1% и 100,0% ($p=0,454$).

Таблица 16 – Показатели безрецидивной выживаемости у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2-0 (внутри Люминальных подтипов)

Менопаузальный статус	HR+/HER2-low		HR+/HER2-0		p
Пременопаузальные	74,3	57,4-85,2	89,2	63,1-97,2	0,158
Постменопаузальные	83,3	64,5-92,7	100	100-100	0,163

Таблица 17 – Показатели общей выживаемости у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2-0 (внутри Люминальных подтипов)

Менопаузальный статус	HR+/HER2-low		HR+/HER2-0		p
Пременопаузальные	94,1	78,1-98,5	100	100-100	0,454
Постменопаузальные	100	100-100,0	100	100-100	0,410

Из таблиц 18, 19 видно, что 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% ($p=0,710$).

Таблица 18 – Показатели безрецидивной выживаемости у пре- и постменопаузальных при сравнении HR-/HER2-low vs HR-/HER2-0 (внутри ТНРМЖ)

Менопаузальный статус	HR-/HER2-low		HR-/HER2-0		p
Пременопаузальные	72,7	37,1-90,3	75,0	58,5-85,7	0,795
Постменопаузальные	73,3	43,6-89,1	80,0	40,9-94,6	0,710

Таблица 19 – Показатели общей выживаемости у пре- и постменопаузальных при сравнении HR- /HER2-low vs HR- /HER2-0 (внутри ТНРМЖ)

Менопаузальный статус	HR-/HER2-low		HR-/HER2-0		p
Пременопаузальные	81,8	44,7-95,1	97,5	83,5-99,6	0,080
Постменопаузальные	93,3	43,6-89,1	80,0	40,9-94,6	0,710

Из таблиц 20, 21 видно, что у пременопаузальных пациентов, 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% ($p=0,209$).

Таблица 20 – Показатели БРВ у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2+

Менопаузальный статус	HR+/HER2-low		HR+/HER2+		p
Пременопаузальные	74,3	57,4-85,2	93,9	77,9-98,4	0,010
Постменопаузальные	83,3	64,5-92,7	88,0	67,3-96,0	0,415

Таблица 21 – Показатели ОВ у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2+

Менопаузальный статус	HR+/HER2-low		HR+/HER2+		p
Пременопаузальные	94,1	78,1-98,5	100	100-100	0,140
Постменопаузальные	100	100-100	96,0	74,8-99,4	0,209

**3.4 Анализ эффективности двойной таргетной терапии
в достижении патоморфологического регресса (по RCB) опухоли
у premenopausalных и postmenopausalных пациентов**

Проведен анализ эффективности неоадьювантной системной терапии по схемам с двойной таргетной терапией, в достижении частичного и полного патоморфологического ответов при HER2-позитивном РМЖ. Степень патоморфологического ответа по шкале RCB указана в таблице 22 и графически отражена на рисунке 28.

Таблица 22 – Степень патоморфологического ответа по шкале RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НХТ в сочетании с двойной таргетной терапией, в зависимости от менопаузального статуса

Схема НСТ	RCB	Менопаузальный статус		p
		пременопаузальные	постменопаузальные	
TCHP	0	37 (78,7)	22 (78,6)	0,544
	1	5 (10,6)	5 (17,9)	
	2	3 (6,4)	1 (3,6)	
	3	2 (4,3)	0 (0,0)	
AC-THP	0	19 (70,4%)	12 (85,7%)	0,654
	1	5 (18,5%)	1 (7,1%)	
	2	2 (7,4%)	1 (7,1%)	
	3	1 (3,7%)	0 (0,0%)	
THP	0	2 (66,7%)	2 (40,0%)	0,292
	1	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
	2	0 (0,0%)	2 (40,0%)	
	3	1 (33,3%)	0 (0,0%)	

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]. Как видно из таблицы 22, рисунков 28-31 частичный патоморфологический регресс достигнут у 19 (24,7%) пременопаузальных пациентов, у 11 (23,4%) постменопаузальных пациентов.

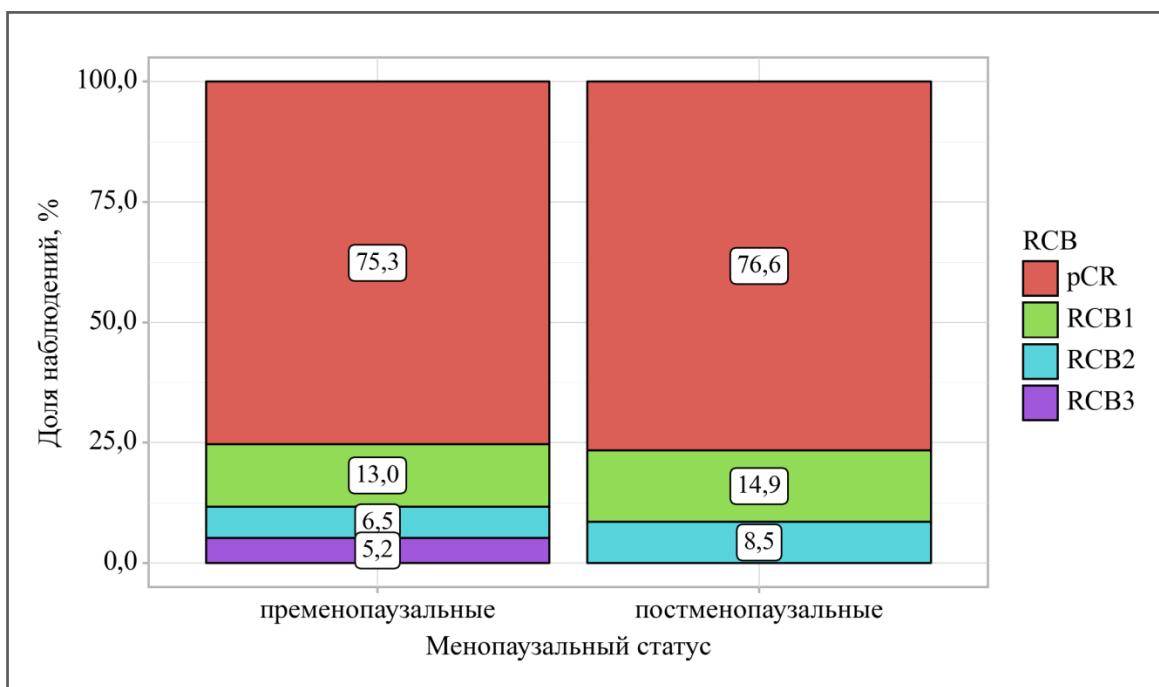


Рисунок 28 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после двойной таргетной терапии, в зависимости от менопаузального статуса

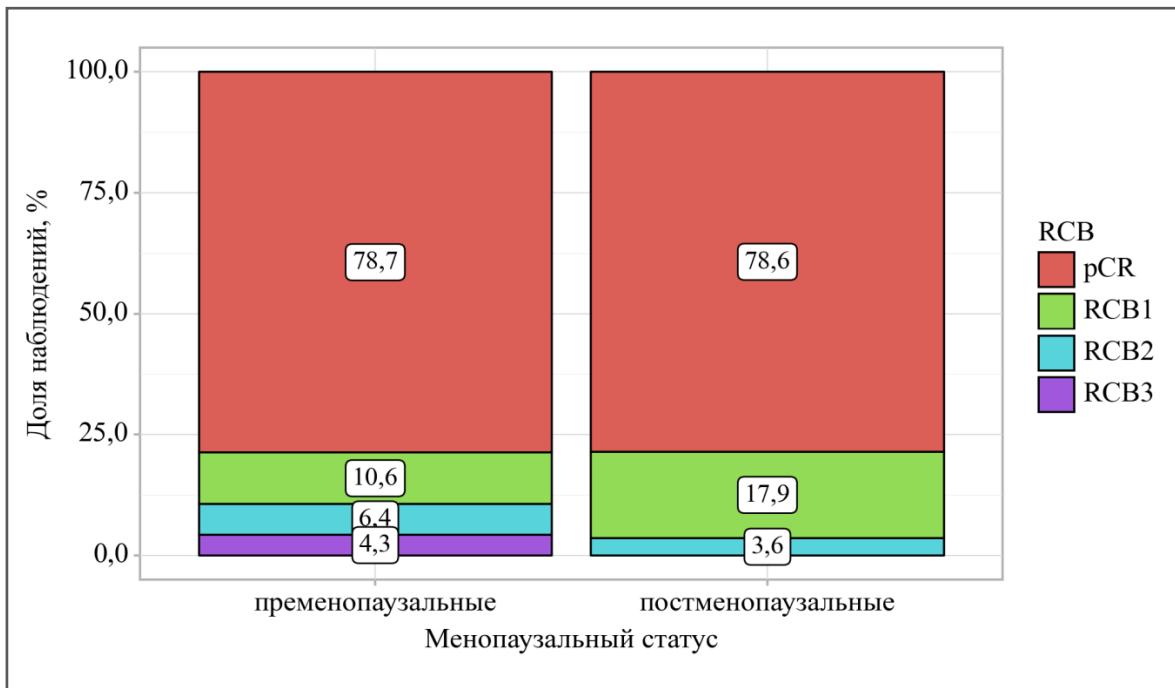


Рисунок 29 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме ТЧРР, в зависимости от менопаузального статуса

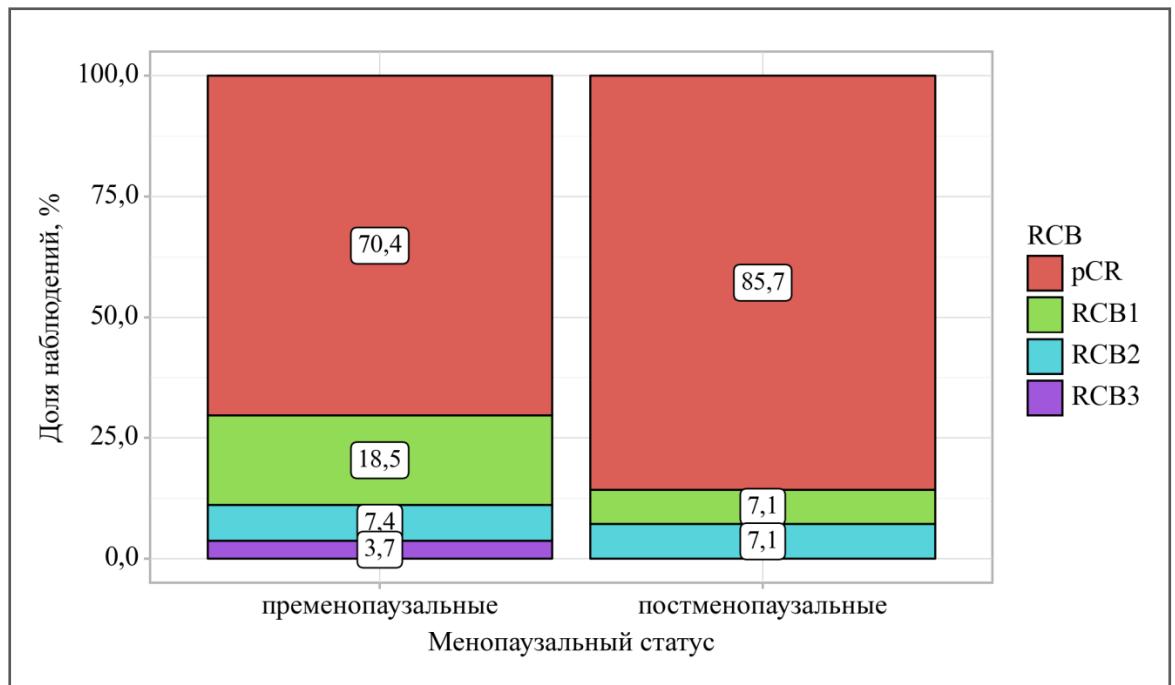


Рисунок 30 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме АС-Т+HP, в зависимости от менопаузального статуса

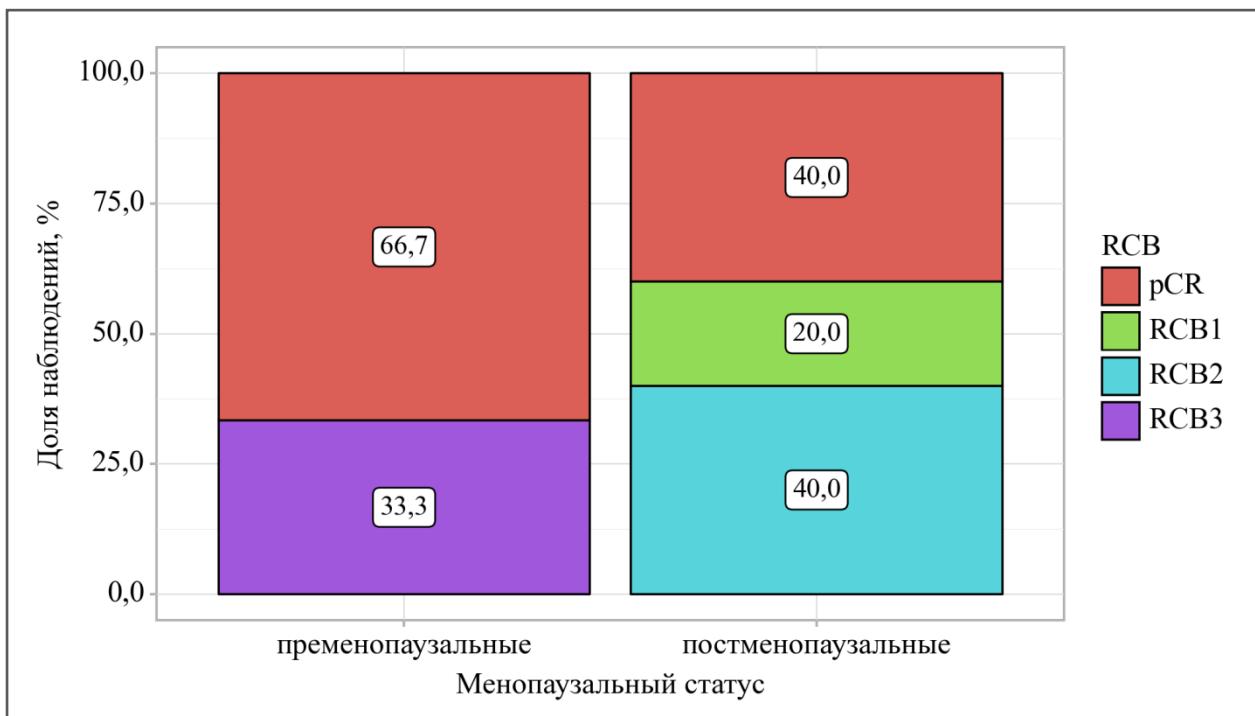


Рисунок 31 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме ТНР, в зависимости от менопаузального статуса.

У пациентов достигших полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), 3-летняя БРВ составила 86,8% у пременопаузальных пациентов vs 90,5% в группе постменопаузальных [$p=0,476$] (таблица 23, рисунок 32).

Таблица 23 – Показатели 3-летней БРВ у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR)

Время (месяцы)	Пременопаузальные		Постменопаузальные	
	БРВ	95% ДИ	БРВ	95% ДИ
10,0	100,0	100-100	100	100,0-100
15,0	98,3	88,4-99,8	100	100,0-100
20,0	96,6	86,9-99,1	97,2	81,9-99,6

Продолжение таблицы 23

Время (месяцы)	Пременопаузальные		Постменопаузальные	
	БРВ	95% ДИ	БРВ	95% ДИ
25,0	93,0	82,5-97,3	97,2	81,9-99,6
30,0	91,2	80,2-96,2	90,5	73,2-96,9
35,0	86,8	74,1-93,5	90,5	73,2-96,9

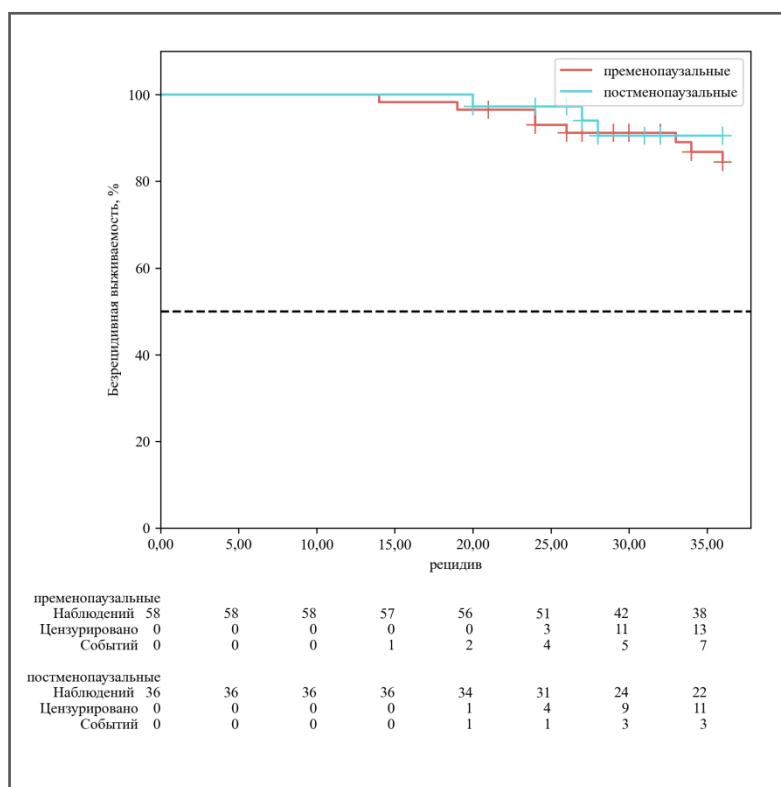


Рисунок 32 – Кривые БРВ по Kaplan-Meier (3-летняя БРВ) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ

(pCR) ($p=0,476$)

Рецидив заболевания возник у 8 (13,8%) пременопаузальных пациенток (рисунок 33).

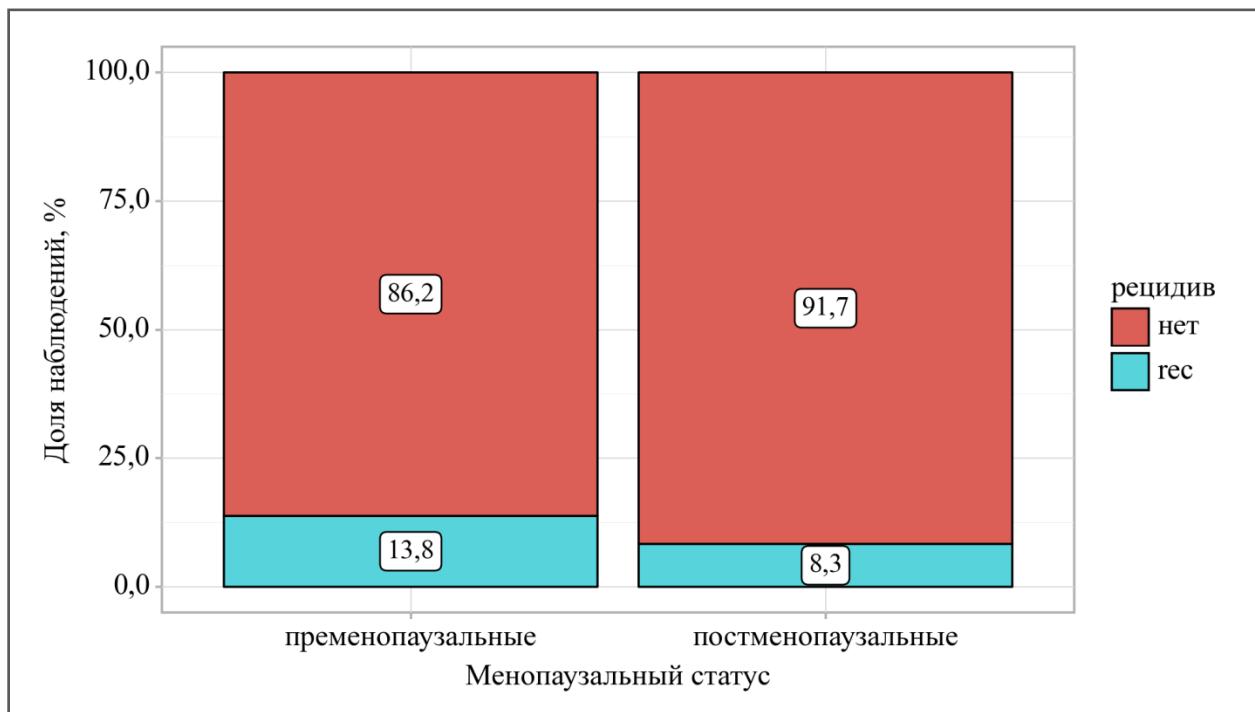


Рисунок 33 – Рецидив у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR) ($p=0,522$)

Отдаленные мтс у 3 женщин: в легкие – 1 (1,7%), в печень – 1 (1,7%), в головной мозг – 1 (1,7%); локальный рецидив – у 5 (8,6%). У постменопаузальных женщин рецидив заболевания возник у 3 (8,3%). Отдаленный метастаз возник у 2 (5,5%) пациенток – в печень; локальный рецидив - 1 (2,7%). Шансы рецидива заболевания в группе постменопаузальных пациенток были ниже в 1,760 раза, по сравнению с пременопаузальными женщинами, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ=0,568; 95% ДИ: 0,140-2,299).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее важных направлений в лечении злокачественных новообразований является поиск подходов к персонализированному лечению. Персонализированный подход в лечении рака молочной железы требует тщательного учета множества факторов, среди которых особое место занимает менопаузальный статус пациентки. Этот показатель может существенно влиять на выбор терапевтической стратегии и, как следствие на показатели выживаемости. Представленное исследование направлено на решение важной клинической задачи – определение влияния менопаузального статуса на прогноз заболевания у пациенток с ранним раком молочной железы. Данное исследование может дать ответ на ключевой вопрос: действительно ли менопаузальный статус является значимым прогностическим фактором при раннем раке молочной железы, и как он влияет на эффективность терапии.

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. Исследований, посвященных изучению влияния возраста на исход рака молочной железы в литературе много, но влияния именно менопаузального статуса ограничено. Nixon et al. провели ретроспективное исследование, где медиана наблюдения составила 8 лет. В группе пациентов моложе 35 лет отмечена более высокая частота местных рецидивов и худшая безрецидивная выживаемость (БРВ) ($p=0,03$), по сравнению с пациентами пожилого возраста. У молодых пациентов, по сравнению с пациентами пожилого возраста, чаще выявлены факторы, связанные с худшим прогнозом (включая HR-негативные опухоли, степень гистологической дифференцировки G3, инвазию лимфатических сосудов [LVI]). В модели пропорциональных рисков, которая включала клинические и связанные с лечением переменные, возраст моложе 35 лет оставался значимым предиктором времени до рецидива (относительный риск [ОР], 1,70), времени до отдаленного отказа (ОР,

1,60) и общей смертности (ОР, 1,50) [113]. При оценке показателей выживаемости среди различных биологических подтипов опухоли, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) при HR+/HER2 – негативном РМЖ достоверно не отличались, 76,2% у пременопаузальных женщин и 86,1% у постменопаузальных пациентов ($p=0,265$). Хотя показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) оказались низкими, показатели 5-летней общей выживаемости (OS) достигли 100,0% у постменопаузальных женщин и 94,8% пременопаузальных соответственно ($p=0,151$).

При HER2 – позитивном подтипе показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) равнялись 78% у пременопаузальных и 90,7% у постменопаузальных пациентов ($p=0,170$). 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 98% у пременопаузальных и 95,3% в группе постменопаузальных ($p=0,877$).

Несмотря на прогресс в лечении ТНРМЖ, он по-прежнему остается самым агрессивным подтипом РМЖ за счет своей гетерогенности, а также высокой тенденции к метастазированию в другие органы и рецидивированию после постановки диагноза [47]. Примерно у 50% пациенток с ТНРМЖ на ранней стадии (стадии I-III) наблюдается рецидив заболевания, и 37% умирают в течение первых 5 лет после операции [110, 116]. Также в нашем исследовании, 5-летняя безрецидивная выживаемость была низкая в обеих группах - 74,5% и 76,0%, $p = 0,959$. Но показатели 5-летней общей выживаемости составили 94,1% у пременопаузальных женщин и 95,8% в группе постменопаузальных больных, $p=0,749$.

При изучении эффективности неоадъювантной 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%, $p=0,033$). В постменопаузальной группе риск рецидива был меньше в 1,9 раз, чем в пременопаузальной группе. 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.

В 2024 г. E. Sbaity et al. опубликовали исследование, в котором анализировались данные 123 пациенток с РМЖ (из них 47 пациентов моложе 40 лет). В исследовании не было четкого разделения на группы пременопаузальных и постменопаузальных пациентов. Результаты показали, что в группе у женщин 40 лет и младше безрецидивная выживаемость была ниже и составила 75,6%, по сравнению с 92,7% в группе женщин 40 лет и старше ($p=0,035$). 5-летняя общая выживаемость составила 97,6% в группе женщин 40 лет и старше, а в группе женщин 40 лет и младше – 95,1%, статистически значимых различий не было ($p=0,490$) [56].

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%, $p=0,522$).

Ранее ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» принял участие в многоцентровом клиническом исследовании анти-HER2- таргетной терапии NeoSphere [89]. Испытание NeoSphere было рандомизированным, многоцентровым, исследованием 3-й фазы. Включались пациенты с HER2-позитивными ранними стадиями рака молочной железы (T2-3, N0-1, M0), так и местно-распространёнными (T2-3, N2-3, M0; T4a-c, любые N, M0). Первичные опухоли были больше 2 см в диаметре, а позитивность HER2 была определена иммуногистохимически 3+ и 2+ и положительна FISH амплификация *in situ*. Все группы лечения получали четыре цикла неоадьювантного лечения. Неоадьювантная терапия вводилась внутривенно каждые 3 недели и включала трастузумаб плюс доцетаксел (группа А), пертузумаб и трастузумаб плюс

доцетаксел (группа В), пертузумаб плюс трастузумаб (группа С), или пертузумаб плюс доцетаксел (группа D). 5-летняя выживаемость без прогрессирования была выше в группе В (86% (95% ДИ 77-91), чем в группе А (81% (95% ДИ 71-87)) (отношение рисков (ОР) 0,69; 95% ДИ 0,34-1,40)), ниже в группе С (73% 95% ДИ 64-81), чем в группе А (ОР 1,25; 95% ДИ 0,68-2,30) и ниже в группе D (73% (95% ДИ 63-81)), чем в группе В (ОР 2,0; 95% ДИ 1,07-3,93). Анализ безрецидивной выживаемости был проведен на 392 пациентах, перенесших хирургическое вмешательство. Показатели безрецидивной выживаемости соответствовали показателям выживаемости без прогрессирования. Анализ исследовательской подгруппы предполагал связь между полным патоморфологическим ответом и выживаемостью без прогрессирования, когда все группы лечения были объединены. 94 (23%) из 417 пациентов достигли рCR. Из 94 пациентов, достигших рCR, у 14 (15%) случилось прогрессирование заболевания, по сравнению с 73 (23%) из 323 пациентов, не достигших рCR. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 85% (95% ДИ 76-91) у пациентов, достигших рCR, по сравнению с 76% (95% ДИ 71-81) у пациентов, которые не достигли рCR (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29-1,00).

Особый интерес в исследовании представляет изучение HER2-low опухолей. Мы проанализировали удельный вес HER2-low опухолей в разных менопаузальных группах больных, а также оценили показатели выживаемости при различных уровнях экспрессии HER2. HER2-low опухоли выявлены у 97 (36,6%) из 265 пациентов, из которых 71 с HR+ (73,2%) и 26 пациентов с HR- (26,8%). 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 выявлены у постменопаузальных женщин, в сравнении с пременопаузальными, 44,3% против 31,4% ($p<0,001$).

В 2021 г. F. Schettini et al. опубликовали исследование, в котором анализировали данные 3689 пациентов среди которых у 1489 (40,4%) была выявлена низкая экспрессия HER2- (1+/2+ (ISH-)). Из них у 65,4% HR+ РМЖ, у

34,6% ТНРМЖ [76]. Y. Ergun et al. провели мета-анализ, по результатам которого частота низкой экспрессии HER2 составила 67,5% в группе с HR+, в группе с ТНРМЖ составила 48,6%. Низкая экспрессия HER2 (HER – 1+/2+ (ISH-)) характеризовалась более высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости, вне зависимости от статуса гормональных рецепторов [41].

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).

Отдельно мы проанализировали показатели выживаемости в зависимости от HR и HER2-статуса у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов внутри подтипов РМЖ: HR+/HER2-low против HR+/HER2-0 внутри Люминальных подтипов, HR- /HER2-low против HR- /HER2-0 внутри ТНРМЖ. В показателях выживаемости статистически значимых различий не было. В рамках исследования также проведен сравнительный анализ показателей выживаемости в группе больных с HR+/HER2-low против HR+/HER2+. У пременопаузальных пациентов, показатели безрецидивной выживаемости были достоверно низкие в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2+, 74,3% против 93,9% (p=0,010). Показатели общей выживаемости были низкие в группе HR+/HER2-low против HR+/HER2+, 94,1% и 100,0% (p=0,140). У постменопаузальных пациентов, показатели безрецидивной выживаемости были низкие в обеих подгруппах, 83,3% и 88,0% (p=0,415). Показатели общей выживаемости были одинаковые в группе HR+/HER2+ 96,0% против HR+/HER2-low 100,0% (p=0,209). W.K. Park et al. опубликовали в 2024 г. исследование, в котором анализировали данные 1290 пременопаузальных и 1252 постменопаузальных пациентов с ТНРМЖ, с разделением каждой группы

пациентов на две подгруппы, в зависимости от HER2-статуса. У постменопаузальных пациентов с HER2-low была продемонстрирована высокая безрецидивная выживаемость, по сравнению с HER2-0 ($p=0,0130$) [126].

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 конъюгатов 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛД	– аксилярная лимфодиссекция
БСЛУ	– биопсия сигнального лимфатического узла
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВАБ	– вакуум-ассистированная биопсия
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг-гормон
ДИ	– доверительный интервал
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИА	– ингибиторы ароматазы
ИМТ	– индекс массы тела
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛТ	– лучевая терапия
ММГ	– маммография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ЛУ	– лимфатический узел
НАХТ	– неоадъювантная химиотерапия
НСТ	– неоадъювантная системная терапии
НЭТ	– неоадъювантная эндокринотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ОСО	– органосохраняющая операция
РМЖ	– рак молочной железы
СЛУ	– сигнальный лимфатический узел
ТВВ	– терапия по выбору врача
ТНРМЖ	– трижды негативный рак молочной железы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХТ	– химиотерапия
ADC	– antibody-drug conjugate – конъюгат антитело – лекарственное средство

ASIR	– age-standardized indicators – стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости
AUC	– area under curve – площадь под кривой
BRCA	– гены рака молочной железы
DCIS	– дуктальная карцинома <i>in situ</i>
DUSP4	– ген человека
ER	– рецептор эстрогена
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)
LCIS	– дольковая карцинома <i>in situ</i>
OFS	– ovarian function suppression – овариальная супрессия
pCR	– полный патоморфологический ответ
PD-L1	– Programmed death-ligand 1 – белок, экспрессируемый на поверхности раковых клеток
POI	– premature ovarian insufficiency – преждевременная недостаточность яичников
pPR	– неполный патоморфологический ответ
RCB	– residual cancer burden – резидуальная опухолевая нагрузка
T-DM1	– анти-HER2 таргетный препарат
T-DXd	– анти-HER2 таргетный препарат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Магнитно-резонансная маммография в диагностике внутрипротокового рака *in situ* (DCIS) / С.В. Серебрякова, Т.А. Шумакова, О.Б. Сафонова [и др.] // Радиология – практика. – 2021, – № 3. – С. 41-61. – doi: 10.52560/2713-0118-2021-3-41-61.
2. Маммографическая плотность–маркер повышенного риска развития рака молочной железы / П.Г. Лабазанова, М.В. Будanova, И.И. Бурдина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 19. – С. 41-48. – doi: 10.33667/2078-5631-2021-19-41-48.
3. Маммология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с. – ISBN 978-5-9704-3729-2.
4. Манихас, А.Г. Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы / А.Г. Манихас, Д.С. Пасекова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 32-38. – <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38>.
5. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы: руководство для врачей / В.В. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов [и др.]; под ред. В.Ф. Семиглазова. – Москва : МК, 2020. – 232 с. – ISBN 978-5-91894-084-6.
6. Мерабишвили, В.М. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клиникопопуляционное исследование) / В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, Е.А. Бусько // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 450-459.
7. Мерабишвили, В.М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям

- опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3с1. – С. 85-96.
8. Методика фьюжн-биопсии, или виртуальной сонографии в режиме реального времени (RVS), – первый опыт верификации зон контрастирования молочной железы под совмещенным УЗ/МР-контролем / Е.А. Бусько, М.А. Шагал, А.В. Васильев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 46-56. – doi: 10.24835/1607-0763-1165.
 9. Методические рекомендации по выполнению программы популяционного скрининга ЗНО молочной железы среди женского населения / под ред. А.М. Беляев, А.Б. Блудов, Н.Н. Ветшева. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 40 с.
 10. Моисеенко, А.А. Неоадъювантная эндокринотерапия постменопаузальных больных раком молочной железы с ЭР+(ПР+) в сравнении с химиотерапией содержащей антрациклины или таксаны : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Моисеенко Александра Александровна. – Москва, 2010. – 90 с.
 11. Неоадъювантное и постнеоадъювантное лечение трижды негативного рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, М.А. Джелярова, А.И. Целуйко [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 11. – С. 8-13.
 12. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 43-60.
 13. Рак молочной железы : клинические рекомендации. – Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2024. – https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/379_4.
 14. Семиглазов, В.В. Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы / В.В. Семиглазов, А.А. Натопкин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 43-54.

15. Семиглазов, В.Ф. Неоадъювантная химиотерапия в комплексном лечении рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, Э.Э. Топузов // Вопросы онкологии. – 1992. – Т. 38, № 8. – С. 936–942.
16. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. – Москва, 2014. – 352 с.
17. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 49-54.
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.
19. Трастузумаб дерукстекан в лечении рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотко, Н.Б. Беккелдиева [и др.] // Фарматека. – 2023. – № 11. – С. 109-112. – <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.11.109-112>.
20. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.М. Мерабишвили, В.В. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 375-384.
21. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы / Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, А.В. Мищенко [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 4. – С. 6-13. – doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.
22. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) / S.R. Johnston, N. Harbeck, R. Hegg [et al.] // J. Clin. Oncol.. – 2020. – Vol. 38, № 34. – P. 3987-3998.
23. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial

- / S. Gupta, N.S. Nair, R. Hawaldar [et al.] // Cancer Res. – 2023. – Vol. 83, Suppl. S5. – P. GS5-01.
24. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): A randomised, phase 3 trial / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19. – P. 497-509. – doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
 25. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy / N. Masuda, S.J. Lee, S. Ohtani [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 2147-2159. – doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
 26. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer / A.N.J. Tutt, J.E. Garber, B. Kaufman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384. – P. 2394-2405. – doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
 27. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial / C. Davies, H. Pan, J. Godwin [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9869. – P. 805-816. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. Erratum in: Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9869. – P. 804. Erratum in: Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10082. – P. 1884. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)31004-8.
 28. Anderson, K.N. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature / K.N. Anderson, R.B. Schwab, M.E. Martinez // Breast Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 144, № 1. – P. 1-10. – doi: 10.1007/s10549-014-2852-7.
 29. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: Does the sequence matter? / J. Bines, H. Earl, A.C. Buzaid, E.D. Saad // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25. – P. 1079-1085. – doi: 10.1093/annonc/mdu007.
 30. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study / S. Modi, H. Park, R.K. Murthy [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 17. – P. 1887-1896. – doi: 10.1200/JCO.19.02318.

31. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8· 1 years median follow-up / M.M. Regan, P. Neven, A. Giobbie-Hurder [et al.] // *The lancet oncology.* – 2011. – Vol. 12. – №. 12. – P. 1101-1108. – doi: 10.1016/S1470-2045(11)70270-4.
32. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women / M.J. Schoemaker, H.B. Nichols, L.B. Wright [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, № 11. – P. e181771. – doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1771.
33. Azim, H.A. Biology of breast cancer in young women / H.A. Azim, A.H. Partridge // *Breast cancer research.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1-9. – doi: 10.1186/s13058-014-0427-5.
34. BEGONIA: phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) – initial results from arm 1, d+ paclitaxel (P), and arm 6, d+ trastuzumab deruxtecan (T-DXd) / P. Schmid, S.-A. Im, A. Armstrong [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 15. – Abstract 1023. – doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1023.
35. Breast cancer / S. Loibl, P. Poortmans, M. Morrow [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10286. – P. 1750-1769. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Erratum in: *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10286. – P. 1710. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2.
36. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the european breast guidelines / H.J. Schünemann, D. Lerda, C. Quinn [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 172, № 1. – P. 46-56. – doi: 10.7326/M19-2125.
37. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer / J.H. Shepherd, K. Ballman, M.C. Polley [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – P. 1323-1334. – doi: 10.1200/JCO.21.01506.

38. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F.A. Peccatori, H.A. Azim Jr, R. Orecchia [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 6. – P. vi160-vi170.
39. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 43-66. – doi: 10.3322/canjclin. 57.1.43.
40. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials / C. Denkert, F. Seither, A. Schneeweiss [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 1151-1161. – doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.
41. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer / F. Schettini, N. Chic, F. Brasó-Maristany [et al.] // NPJ Breast Cancer. – 2021. – Vol. 7. – №.1. – P. 1. – doi: 10.1038/s41523-023-00538-x.
42. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society / H.S. Won, J. Ahn, Y. Kim [et al.] // Breast Cancer Res. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 22. – doi: 10.1186/s13058-022-01519-x.
43. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer / R. Seshadri, F.A. Firgaira, D.J. Horsfall [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1993. –Vol. 11. – P. 1936-1942.– doi: 10.1200/JCO.1993.11.10.1936.
44. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group / K.D. Miller, W. McCaskill-Stevens, J. Sisk [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 3033-3037. – doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3033.
45. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials / R. Peto, C. Davies, J. Godwin [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 432-444. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
46. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: Current state of the art / M. Lambertini, O. Goldrat, F. Clatot [et al.] // Curr. Opin Oncol. – 2017. – Vol. 29. – P. 243-252. – doi: 10.1097/CCO.0000000000000380.

47. Costa, R.L.B. Triple-negative breast cancer: current practice and future directions / R.L.B. Costa, W.J. Gradishar // J. Oncol. Pract. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 301-303. – doi: 10.1200/JOP.2017.023333.
48. 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.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 1796-1804. – doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
49. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer / J. Cortés, S.B. Kim, W.P. Chung [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 386, № 12. – P. 1143-1154. – doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
50. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer / S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 387, № 1. – P. 9-20. – doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
51. Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system / A. Rodríguez-Ruiz, E. Krupinski, J.J. Mordang [et al.] // Radiology. – 2019. – Vol. 290, № 2. – P. 305-314. – doi: 10.1148/radiol.2018181371.
52. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study / J.M. Bliss, L.S. Kilburn, R.E. Coleman [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – № 7. – P. 709-717. – doi: 10.1200/JCO.2010.33.7899.
53. Dunneram, Y. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer / Y. Dunneram, D.C. Greenwood, J.E. Cade // Proc. Nutr. Soc. – 2019. – Vol. 78, № 3. – P. 438-448. – doi: 10.1017/S0029665118002884.
54. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial / J. Cuzick, I. Sestak, M. Baum [et al.] // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11. – № 12. – P. 1135-1141. – doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.

55. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / B. Fisher, A. Brown, E. Mamounas [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2483-2493. – doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
56. Effect of young age (below 40 years) on oncologic outcomes in Lebanese patients with breast cancer: a matched cohort study / E. Sbaity, H. Tamim, G. El-Hajj Fuleihan [et al.] // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 560. – doi: 10.1186/s12885-024-11910-w.
57. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 25-32. – doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
58. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer / H.J. Kim, W.C. Noh, E.C. Lee [et al.] // Breast Cancer Res. – 2020. – Vol. 22. – P. 54. – doi: 10.1186/s13058-020-01288-5.
59. Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), recurrence score / N. Harbeck, O. Gluz, S. Kuemmel [et al.] // Cancer Research. – 2021. – Vol. 81, № 4, Suppl. – Abstract GS4-04. – doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS4-04.
60. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5) / S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, A.H. Partridge [et al.] // Ann. Oncol. – 2022. – Vol. 33, № 11. – P. 1097-1118. – doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
61. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature / M.D. Althuis, J.H. Fergenbaum, M. Garcia-Closas [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13, № 10. – P. 1558-1568.

62. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, R. Dent [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 386. – P. 556-567. – doi: 10.1056/NEJMoa2112651.
63. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / A.W. Loren, P.B. Mangu, L.N. Beck [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 2500-2510. – doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
64. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population- based study / E. Heer, A. Harper, N. Escandor [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2020. – Vol. 8. – P. e1027-e1037.
65. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424. – doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: CA Cancer J Clin. – 2020. – Vol. 70, № 4. – P. 313. – doi: 10.3322/caac.21609.
66. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
67. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis / E. Agostinetto, M. Rediti, D. Fimereli [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2824. – doi: 10.3390/cancers13112824.
68. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape / P. Tarantino, E. Hamilton, S.M. Tolaney [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 17. – P. 1951-1962. – doi: 10.1200/JCO.19.02488.
69. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer / L. de Moura Leite, M.G. Cesca, M.C. Tavares [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2021. – Vol. 190, № 1. – P. 155-163. – doi: 10.1007/s10549-021-06365-7.

70. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene / D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong [et al.] // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177-182. – doi: 10.1126/science.3798106.
71. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update / A.C. Wolff, M.E.H. Hammond, K.H. Allison [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2018. – Vol. 142. – P. 1364-1382.
72. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: Surgical results of CALGB 40601 (Alliance) / M. Golshan, C.T. Cirrincione, W.M. Sikov [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2016. – Vol. 160. – P. 297-304. – doi: 10.1007/s10549-016-4006-6.
73. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) / W.M. Sikov, D.A. Berry, C.M. Perou [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 13-21. – doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
74. Indication-Specific Generic Uptake of Imatinib Demonstrates the Impact of Skinny Labeling / B.S. Walsh, A.S. Kesselheim, A. Sarpatwari, B.N. Rome // J. Clin. Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 10. – P. 1102-1110. – doi: 10.1200/JCO.21.02139.
75. Kunc, M. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – "Nobody's land" or just an artifact? / M. Kunc, W. Biernat, E. Senkus-Konefka // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 67. – P. 78-87. – doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.005.
76. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry / S.P. Gampenrieder, G. Rinnerthaler, C. Tinchon [et al.] // Breast Cancer Res. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 112. – doi: 10.1186/s13058-021-01492-x.
77. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial / C.E. Geyer, W.M. Sikov, J.

- Huober [et al.] // Ann. Oncol. – 2022. – Vol. 33. – P. 384-394. – doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.009.
78. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer / J.A. Sparano, F. Zhao, S. Martino [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 2353-2360. – doi: 10.1200/JCO.2015.60.9271.
 79. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): An open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial / I. Smith, J. Robertson, L. Kilburn [et al.] // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21. – P. 1443-1454. – doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7.
 80. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19. – P. 27-39. – doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
 81. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) / M. Untch, A. Schneeweiss, C. Salat [et al.] // Ann. Oncol. – 2017. – Vol. 28. – P. v49.
 82. Loss of FAT1 during the progression from DCIS to IDC and predict poor clinical outcome in breast cancer / L. Wang, S. Lyu, S. Wang [et al.] // Exp. Mol. Pathol. – 2016. – Vol. 100, № 1. – P. 177-183. – doi: 10.1016/j.yexmp.2015.12.012.
 83. Matthews, S.B. The Obesity-Breast Cancer Conundrum: An Analysis of the Issues / S.B. Matthews, H.J. Thompson // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 989. – doi: 10.3390/ijms17060989.
 84. 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.] // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 345-352. – doi: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4.

85. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial / G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 747-756. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
86. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline / L.A. Korde, M.R. Somerfield, L.A. Carey [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39. – P. 1485-1505. – doi: 10.1200/JCO.20.03399.
87. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the National Cancer Database / B.K. Killelea, V.Q. Yang, S. Moughalian [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2015. – Vol. 220. – P. 1063-1069. – doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011.
88. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel / I.C. Smith, S.D. Heys, A.W. Hutcheon [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1456-1466. – doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1456.
89. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort / L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9712. – P. 377-384. – doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
90. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial / S.D. Heys, A.W. Hutcheon, T.K. Sarkar [et al.] // Clin. Breast Cancer. – 2002. – Vol. 3, Suppl. S2. – P. S69-S74. – doi: 10.3816/cbc.2002.s.015.
91. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / L.M. Spring, A. Gupta, K.L. Reynolds [et al.] // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2. – P. 1477-1486. – doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.
92. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer

- (KRISTINE): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial / S.A. Hurvitz, M. Martin, W.F. Symmans [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19. – P. 115-126.
93. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer / C.X. Ma, F. Gao, J. Luo [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2017. – Vol. 23. – P. 4055-4065. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206.
94. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2 / L. Fehrenbacher, R.S. Cecchini, C.E. Geyer Jr [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 444-453. – doi: 10.1200/JCO.19.01455.
95. Obesity and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women among over 6 million Korean women / J.W. Park, K. Han, D.W. Shin [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2021. – Vol. 185, № 2. – P. 495-506. – doi: 10.1007/s10549-020-05952-4.
96. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials / M.L. Neuhouser, A.K. Aragaki, R.L. Prentice [et al.] // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1, № 5. – P. 611-621. – doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.
97. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis / L.M. Spring, G. Fell, A. Arfe [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. – P. 2838-2848. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
98. 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. – P. 164-172. – doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
99. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 810-821. – doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
100. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast

- cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial / J. Cortes, D.W. Cescon, H.S. Rugo [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 1817-1828. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
101. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR(+)/HER2(-) Breast Cancer / S.A. Hurvitz, M. Martin, M.F. Press [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. – P. 566-580. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1425.
 102. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / N. Wolmark, J. Wang, E. Mamounas [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2001. – Vol. 2001. – P. 96-102. – doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
 103. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 / J.A. van der Hage, C.J. van de Velde, J.P. Julien [et al.] // Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 4224-4237. – doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4224.
 104. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer / E. Warner, W. Foulkes, P. Goodwin [et al.] // J. National Cancer Institute. – 1999. – Vol. 91, № 14. – P. 1241-1247. – doi: 10.1093/jnci/91.14.1241.
 105. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases / Anglian Breast Cancer Study Group // British J. Cancer. – 2000. – Vol. 83. – № 10. – P. 1301. – doi: 10.1054/bjoc.2000.1407.
 106. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years / K.E. Malone, J.R. Daling, D.R. Doody [et al.] // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, № 16. – P. 8297-8308. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503.
 107. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance / J.M. Balko, R.S. Cook, D.B.

- Vaught [et al.] // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 1052-1059. – doi: 10.1038/nm.2795.
108. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status / A. Hein, A.D. Hartkopf, J. Emons [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2021. – Vol. 155. – P. 1-12. – doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.033.
109. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer / M. Dowsett, I.E. Smith, S.R. Ebbs [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – Vol. 99. – P. 167-170. – doi: 10.1093/jnci/djk020.
110. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors / V. Guarneri, K. Broglio, S.W. Kau [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 1037-1044. – doi: 10.1200/JCO.2005.02.6914.
111. 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.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37. – P. 178-189. – doi: 10.1200/JCO.18.01624.
112. RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis of two studies / J. Wang, Y. Liu, Q. Zhang [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 15. – Abstract 1022. – doi: 10.1200/JCO.2021. 39.15_suppl.1022.
113. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer / A.J. Nixon, D. Neuberg, D.F. Hayes [et al.] // JCO. – 1994. – Vol. 12, № 5. – P. 888-894.
114. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / M. Lambertini, L. Santoro, L. Del Mastro [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2016. – Vol. 49. P. 65-76. – doi: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006.
115. Reproductive factors and risk of breast cancer: a review / U. Kapil, A.S. Bhadaria, N. Sareen [et al.] // Indian J. Cancer. – 2014. – Vol. 51, № 4. – P. 571-576. – doi: 10.4103/0019-509x.175345.

116. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 1275-1281. – doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
117. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial / A. Prat, C. Saura, T. Pascual [et al.] // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21. – P. 33-43. – doi: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7.
118. 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.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2019-2027. – doi: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
119. Shien, T. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer / T. Shien, H. Iwata // Jpn J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 225-229. – doi: 10.1093/jjco/hyz213.
120. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials / O. Pagani, B.A. Walley, G.F. Fleming [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 7. – P. 1376-1382. – doi: 10.1200/JCO.22.01064.
121. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 / A. Goldhirsch, W.C. Wood, A.S. Coates [et al.] // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 1736-1747. – doi: 10.1093/annonc/mdr304.
122. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the Neoadjuvant Herceptin (NOAH) study / V. Semiglazov, W. Eiermann, M. Zambetti [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 856-863. – doi: 10.1016/j.ejso.2011.07.003.

123. Tarantino, P. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons / P. Tarantino, G. Curigliano, S.M. Tolaney // Cancer Discov. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 2026-2030. – doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0703.
124. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H.D. Bear, S. Anderson, A. Brown [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 4165-4174. – doi: 10.1200/JCO.2003.12.005.
125. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status / N. Horisawa, Y. Adachi, D. Takatsuka [et al.] // Breast Cancer. – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 234-241. – doi: 10.1007/s12282-021-01303-3.
126. The Prognostic Impact of HER2-Low and Menopausal Status in Triple-Negative Breast Cancer / W.K. Park, S.J. Nam, S.W. Kim [et al.] // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16, № 14. – P. 2566. – doi: 10.3390/cancers16142566.
127. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews / J.P. Struewing, P. Hartge, S. Wacholder [et al.] // New England J. Med. – 1997. – Vol. 336, № 20. – P. 1401-1408. – doi: 10.1056/NEJM199705153362001.
128. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06) / G. Curigliano, X. Hu, R.A. Dent [et al.] // ASCO Annual Meeting. – 2024. – Abstract 1000.
129. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study / U. Banerji, C.M.L. van Herpen, C. Saura [et al.] // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1124-1135. – doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.

130. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer / S. Verma, D. Miles, L. Gianni [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1783-1791. – doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Erratum in: N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, № 25. – P. 2442.
131. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, C.S. Huang, M.S. Mano [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380, № 7. – P. 617-628. – doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
132. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials / R. Bradley, J. Braybrooke, R. Gray [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22. – P. 1139-1150.
133. Untch, M. Neoadjuvant chemotherapy: Early response as a guide for further treatment: Clinical, radiological, and biologica / M. Untch, G. von Minckwitz // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2011. – Vol. 2011. – P. 138-141. – doi: 10.1093/jncimonographs/lgr028.
134. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status / N. Howlader, S.F. Altekruse, C.I. Li [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. 2014. – Vol. 106. – P. dju055.
135. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression / C.K. Anders, D.S. Hsu, G. Broadwater [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – №. 20. – P. 3324-3330. – doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471. Erratum in: J. Clin. Oncol. 2011. – Vol. 29, № 27. – P. 3721.
136. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years / H. Pan, R. Gray, J. Braybrooke [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1836-1846. – doi: 10.1056/NEJMoa1701830.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Интерпретация руководства ASCO/CAP 2018 и решения консенсуса ESMO в 2023 году по HER2-слабоположительному раку молочной железы в отношении каждого образца окрашивания	24
Рисунок 2 – Дизайн 1-й части ретроспективного исследования	35
Таблица 1 – Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов.....	39
Рисунок 3 – Дизайн 2-й части ретроспективного исследования	42
Таблица 2 – Общая клинико-морфологическая характеристика пациентов.....	43
Таблица 3 – Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса	47
Рисунок 4 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса	47
Рисунок 5 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) в зависимости от менопаузального статуса	48
Таблица 4 – Показатели безрецидивной выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли	49
Таблица 5 – Показатели общей выживаемости у пациентов, в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли.....	49
Рисунок 6 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HR+/HER2-негативным подтипом	50
Рисунок 7 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя DFS) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HR+/HER2-негативным подтипом.....	50
Рисунок 8 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HER2-позитивным подтипом.....	51

Рисунок 9 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя OS) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с HER2-позитивным подтипом.....	52
Рисунок 10 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с ТНРМЖ.....	53
Рисунок 11 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) в зависимости от менопаузального статуса у пациентов с ТНРМЖ.....	53
Таблица 6 – Степень патоморфологического ответа на неоадьювантную системную терапию при HR+/HER2-негативном подтипе	54
Рисунок 12 – Достигжение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т у пациентов с HR+/HER2-негативным РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса.....	55
Таблица 7 – Степень патоморфологического ответа на неоадьювантную системную терапию при HER2-позитивном подтипе	56
Рисунок 13 – Достигжение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т+Трастузумаб у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса.....	57
Таблица 8 – Степень патоморфологического ответа на неоадьювантную системную терапию при ТНРМЖ	58
Рисунок 14 – Достигжение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-Т у пациентов с ТНРМЖ, в зависимости от менопаузального статуса	58
Рисунок 15 – Достигжение полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с частичным ответом (pPR) при НСТ по схеме АС-TCarb у пациентов с ТНРМЖ, в зависимости от возрастного статуса	59
Таблица 9 – Показатели 5-летней выживаемости пациентов, закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса	60

Рисунок 16 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов, закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса.....	60
Рисунок 17 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя OS) пациентов закончивших НСТ, в зависимости от менопаузального статуса	61
Таблица 10 – Показатели 5-летней БРВ пациентов достигших pCR/pPR, в зависимости от возрастного статуса	62
Таблица 11 – Показатели 5-летней ОВ пациентов достигших pCR/pPR, в зависимости от возрастного статуса	62
Рисунок 18 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов достигших pCR, в зависимости от возрастного статуса	63
Рисунок 19 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) пациентов достигших pCR, в зависимости от возрастного статуса	63
Рисунок 20 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) пациентов достигших pPR, в зависимости от возрастного статуса.....	64
Рисунок 21 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) пациентов достигших pPR, в зависимости от возрастного статуса.....	65
Таблица 12 – Распределение пациентов в зависимости от уровня экспрессии HER2	66
Рисунок 22 – Распределение пациентов в зависимости от HER2-статуса при различных биологических подтипах РМЖ.....	66
Таблица 13 – Распределение пре- и постменопаузальных пациентов в зависимости от ИГХ подтипа	67
Рисунок 23 – Распределение пре- и постменопаузальных пациентов в зависимости от HER2-статуса	68
Таблица 14 – Показатели 5-летней выживаемости у пременопаузальных пациентов, в зависимости от HER2-статуса	69

Рисунок 24 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) у пременопаузальных, в зависимости от HER2-статуса	69
Рисунок 25 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) у пременопаузальных, в зависимости от HER2-статуса	70
Таблица 15 – Показатели 5-летней выживаемости у постменопаузальных пациентов в зависимости от HER2-статуса	71
Рисунок 26 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя БРВ) у постменопаузальных, в зависимости от HER2-статуса.....	71
Рисунок 27 – Кривые общей выживаемости по Kaplan-Meier (5-летняя ОВ) у постменопаузальных пациентов, в зависимости от HER2-статуса	72
Таблица 16 – Показатели безрецидивной выживаемости у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2-0 (внутри Люминальных подтипов)	73
Таблица 17 – Показатели общей выживаемости у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2-0 (внутри Люминальных подтипов).....	73
Таблица 18 – Показатели безрецидивной выживаемости у пре- и постменопаузальных при сравнении HR- /HER2-low vs HR- /HER2-0 (внутри ТНРМЖ)	73
Таблица 19 – Показатели общей выживаемости у пре- и постменопаузальных при сравнении HR- /HER2-low vs HR- /HER2-0 (внутри ТНРМЖ)	74
Таблица 20 – Показатели БРВ у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2+	74
Таблица 21 – Показатели ОВ у пре- и постменопаузальных пациентов при сравнении HR+/HER2-low vs HR+/HER2+	74
Таблица 22 – Степень патоморфологического ответа по шкале RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НХТ в сочетании с двойной таргетной терапией, в зависимости от менопаузального статуса.....	75

Рисунок 28 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после двойной таргетной терапии, в зависимости от менопаузального статуса	76
Рисунок 29 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме ТЧНР, в зависимости от менопаузального статуса	77
Рисунок 30 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме АС-Т+НР, в зависимости от менопаузального статуса	77
Рисунок 31 – Степень патоморфологического ответа по шкале оценки RCB, у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после НСТ по схеме ТНР, в зависимости от менопаузального статуса	78
Таблица 23 – Показатели 3-летней БРВ у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR)	78
Рисунок 32 – Кривые безрецидивной выживаемости по Kaplan-Meier (3-летняя БРВ) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR)	79
Рисунок 33 – Рецидив у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов, достигших полный патоморфологический ответ (pCR)	80