

Возможность органосохраняющей операции после неoadъювантной химиотерапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы

Е. А. Занозина¹, А. Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Л. В. Болотина¹, Е. А. Рассказова¹,
К. В. Максимов¹, В. Н. Сипки¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явился поиск данных об эффективности неoadъювантной лекарственной терапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы.

Материал и методы. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, РИНЦ. Были найдены публикации с 2012 по 2024 г. Использовались ключевые слова: «breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «surgery», «luminal tumors», «гормон-положительные опухоли», «органосохраняющая хирургия».

Результаты. Рассматриваются показания к неoadъювантной химиотерапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы, учитывая возможность достижения клинического и патоморфологического ответов с оценкой количества выполненных органосохраняющих операций, как основной задачи при назначении предоперационного лечения у данной группы пациентов, а также влияние патоморфологического ответа на показатели выживаемости.

Заключение. Данные об эффективности неoadъювантной химиотерапии при гормон-положительном HER2-негативном раке молочной железы противоречивы. Частота полного патоморфологического ответа составляет 2,0–16,2%, прогностическая роль неоднозначна, однако большинство исследований показало отсутствие корреляции pCR с общей и безрецидивной выживаемостью. Выполнение органосохраняющей операции после неoadъювантной химиотерапии возможно в 50% случаев, если исключены другие противопоказания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, гормон-положительные опухоли, органосохраняющие операции, pCR

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Possibility of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer

Е. А. Zanozina¹, А. Д. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, Л. V. Bolotina¹, Е. А. Rasskazova¹,
V. N. Sipki¹, K. V. Maksimov¹

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to search for data on the effectiveness of neoadjuvant therapy hormone-positive HER2-negative breast cancer.

Material and methods. The literature search was conducted in PubMed and RISC databases. Publications from 2012 to 2024 were found. The keywords used were: "breast cancer", "neoadjuvant chemotherapy", "bsurgery", "luminal tumors", "hormone-dependent tumors", "breast-conserving surgery".

Results. The indications for neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive HER2-negative breast cancer are discussed, considering the possibility of achieving clinical and pathological response with the assessment of the number of performed breast-conserving surgeries as the main task when prescribing preoperative treatment in this group of patients, as well as the influence of pathological response on survival rates.

Conclusion. Data on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for hormone-positive HER2-negative breast cancer are contradictory. The rate of complete pathological response is 2.0–16.2%, with its prognostic role being ambiguous. However, most studies have shown no correlation of pCR with overall and disease-free survival. The execution of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy is possible in 50% of cases, if other contraindications are excluded.

KEYWORDS: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, hormone-positive tumors, breast-conserving surgery, pCR

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) занимает первое место в РФ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди женского населения (21,2%). В 2022 году в России зарегистрировано 75789 новых случаев PMЖ, что составляет 11,9% в общей структуре заболеваемости. За последние десять лет увеличилось количество пациентов, у которых PMЖ выявлен на I–II стадиях: в 2012 году этот показатель составлял 64,5%, а в 2022 году возрос до 73,7%. Кроме того, уменьшилось число установления III–IV стадии с 33,0 до 25,9%. Однако, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, смертность от PMЖ остается высокой (15,9%) [1].

Ежегодно возрастает количество больных PMЖ, которые на первом этапе лечения получают неoadъювантную химиотерапию (НАХТ). Ранее НАХТ являлась одним из вариантов лечения больных местно-распространенным PMЖ, однако в последнее десятилетие показания к применению расширились. Основными среди них при первично-операбельном PMЖ являются: необходимость уменьшения размеров первичного опухолевого узла и планирование постнеoadъювантной терапии на основе оценки прогноза заболевания в зависимости от степени лечебного патоморфоза при отдельных биологических типах PMЖ. Cortazar P. et al. в 2014 году опубликовали данные своего исследования, в которое было включено 11955 больных со всеми подтипами рака молочной железы, отобранных по размеру опухолевого узла и поражению регионарных лимфоузлов. В своей работе авторы проанализировали роль полного патоморфологического ответа (pCR), показав значительное улучшение общей и безрецидивной выживаемости (БПВ) у пациенток с HER2-позитивным и тройным негативным (ТН) подтипами PMЖ при достижении pCR [2]. Последующие исследования CREATE-X и KATHERINE подтвердили прогностическую роль полного патоморфологического ответа при II–III стадиях HER2-позитивного и ТН подтипов PMЖ, позволив также оптимизировать постнеoadъювантную терапию в зависимости от степени патоморфологического ответа опухоли на проведенную НАХТ [3, 4].

Однако, насколько эффективна НАХТ при гормон-положительных HER2-негативных опухолях? Какие должны быть критерии для назначения НАХТ в данной группе пациенток?

Патоморфологический ответ и показатели общей и безрецидивной выживаемости

В вышеупомянутом исследовании Cortazar P. et al., гормон-положительный HER2-негативный подтип PMЖ составлял 21,8% среди всех опухолей, подвергнутых неoadъювантному воздействию. В этой популяции была показана значительная корреляция между pCR (ypT0N0) и общей выживаемостью (ОВ), а также БПВ только при высокой степени злокачественности опухоли (G3). Частота достижения pCR в данной подгруппе составила 16,2%, тогда как при степени злокачественности опухолей G1/G2 всего 7,5% [2]. О таких же результатах сообщили von Minckwitz G. et al. при анализе семи рандомизированных исследований, которые включали 6377 пациентов, получавших НАХТ (антрациклин-таксансодержащие

схемы). Для последующего анализа гормон-положительные опухоли были разделены на люминальные подтипы А и В. Полный патоморфологический ответ был зафиксирован в 8,9 и 15,4% случаев, соответственно [5].

В 2014 году были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования ACOSOG Z1071 (Alliance), в котором авторы сравнили частоту pCR после НАХТ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Исследование проводилось с 2009 по 2011 год и включало 756 пациентов PMЖ T0–4N1–2M0 независимо от суррогатного биологического подтипа опухоли. Гормон-положительные раки были у 317 больных (45,7%), среди них частота pCR как в молочной железе, так и в подмышечных лимфоузлах была самой низкой и составила 11,4%, тогда как при ТН опухолях этот показатель был равен 38,2%, а при HER2-позитивных 45,4% [6].

Fayanju M. et al. в 2018 году провели анализ Национальной базы данных по раку США, которая включала 20265 пациентов с опухолями T1–3N0–1, получавших НАХТ с 2010 по 2014 г. Авторы сообщили о разной прогностической роли достижения патоморфологического ответа в первичной опухоли и лимфатических узлах. В 8244 гормон-положительных HER2-негативных опухолях суммарно частота pCR составила 8,1%, при этом pCR опухоли в молочной железе оказался лишь 1,1%, а среди пациентов с cN+ pCR в лимфатическом узле достиг 7,1%. Важным наблюдением исследователей стали данные о том, что при гормон-положительном HER2-негативном подтипе PMЖ только достижение pCR в лимфатическом узле было связано с улучшением 5-летней общей выживаемости (отношение рисков 0,54, 95% ДИ 0,33–0,89, $p=0,02$) [7].

Hayashi N. et al. в 2017 году также сообщили о низкой частоте достижения pCR при гормон-положительных HER2-негативных PMЖ: из 417 наблюдений, в основном представленных люминальным А подтипом, полный патоморфологический ответ был достигнут в 2% и 8% при люминальном А и люминальном В подтипе PMЖ соответственно [8].

В исследовании Namy A.S. et al. (2020 г.), которое охватывало длительный период с 2002 по 2012 гг., была проанализирована связь между степенью лечебного патоморфоза (Residual Cancer Burden – RCB) с общей и безрецидивной выживаемостью в зависимости от молекулярного подтипа PMЖ. В данное исследование было включено 717 пациентов PMЖ T1–3N0–2 всех биологических типов, распределенных следующим образом: люминальный PMЖ ($n=222$, 31%), ТН ($n=319$, 44,5%), HER2-позитивный ($n=176$, 24,5%). Все участники получили НАХТ, однако схемы менялись в течение периода набора пациентов: только с включением антрациклинов или последовательной схемой антрациклин-таксаны, для HER2-позитивного подтипа трастузумаб использовался в адъювантном и/или неoadъювантном режиме с 2005 года. Медиана последующего наблюдения составила 99,9 месяцев. Результаты исследования показали, что влияние степени достигнутого лечебного патоморфоза (объема резидуальной опухоли, RCB) на прогноз было значительным для ТН и HER2-позитивного, но не для люминального подтипа резектабельного PMЖ. Полный лечебный патоморфоз в группе люминального PMЖ составил всего 5%, и его достижение не коррелировало с ОВ и БПВ [9].

Guan D. et al. в 2022 году опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, которое включало 384 пациента с гормон-положительным HER2-негативным подтипом РМЖ T1–3N0–2M0. Участники исследования получили последовательную схему НАХТ с включением антрациклинов и таксанов с последующим хирургическим лечением в период с 2010 по 2016 гг. Медиана наблюдения составила $85,87 \pm 25,22$ месяца. Авторы сообщили, что 42 пациента (10,9%) достигли pCR, тогда как pCR опухоли только в молочной железе был у 57 (14,8%), а среди пациентов с cN+ (n=251) pCR в лимфатических узлах был у 70 (27,9%). В настоящем исследовании было обнаружено, что pCR (в молочной железе и лимфатических узлах) не оказал значимого влияния на БРВ и ОВ. Однако также было отмечено, что достижение pCR только в молочной железе коррелировало с улучшением 5-летней БРВ по сравнению с группой без pCR ($p = 0,047$). Данный результат не сопровождался улучшением общей выживаемости (ОВ), что указывает на отсутствие влияния локального pCR на долгосрочные исходы [10].

Учитывая низкую частоту pCR после НАХТ при люминальных подтипах, В. Ф. Семиглазов и соавт. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова провели сравнительный анализ эффективности НАХТ и неoadьювантной гормонотерапии (НАГТ) в этой подгруппе больных. Авторы сравнили степень патоморфологического ответа, частоту выполнения органосохраняющих операций и показатели ОВ, БРВ. В исследование было включено 239 больных в постменопаузе с гормон-положительными HER2-негативными и позитивными опухолями (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), которые были рандомизированы на две группы: НАГТ (эксеместан или анастрозол, n=121) и НАХТ (доксорубин и паклитаксел, n=118). В группу люминального А подтипа вошло 133 пациента, люминального В HER2-негативного – 75, люминального В HER2-позитивного – 31. Полный патоморфологический ответ в опухоли наблюдался в 5,9% и 3,2% случаев в группах НАХТ и НАГТ соответственно. Органосохраняющие операции (ОСО) были выполнены у 33% больных из группы гормонотерапии и 23,9% больных, получивших химиотерапию. Авторами также не было выявлено достоверных отличий в показателях 10-летней БРВ (41% против 40%) и ОВ (49,9% против 52,7%, $p=0,5$) в группе участников с люминальным В подтипом РМЖ (HER2+ и HER2-) при проведении НАХТ и НАГТ. Однако при люминальном А подтипе наблюдалось увеличение показателей выживаемости в группе пациентов, получивших гормонотерапию в сравнении с химиотерапией (72,8% против 53,9%, $p=0,062$) [11].

Эффективность НАХТ при планировании органосохраняющей операции

В исследовании ACOSOG Z1071 (2014 г.) авторы показали, что увеличения числа ОСО после НАХТ удалось добиться у пациенток с ТН и HER2-позитивным подтипом РМЖ (46,8% и 43,0% соответственно). При гормон-положительном HER2-негативном подтипе аналогичный показатель оказался существенно ниже и составил 34,5%, что косвенно подтверждает более низкую частоту достижения pCR при этом биологическом типе РМЖ [2].

В противоположность этому ретроспективный анализ крупной голландской базы данных (Spronk P. et al., 2019) показал, что проведение НАХТ приводило к увеличению частоты выполнения ОСО при всех подтипах и стадиях РМЖ. Однако при этом стоит отметить, что, несмотря на довольно высокий процент выполнения ОСО в подгруппе больных с гормон-положительным HER2-негативным подтипом (50%), этого удавалось достичь при удалении большего объема тканей, чем при других подтипах РМЖ [12].

Petruolo O. et al. в 2021 году опубликовали результаты своего исследования, проведенного с 2013 по 2019 гг. Пациенткам РМЖ I–III стадий различных биологических типов провели НАХТ, а затем ОСО (n=1353). Из общей популяции 346 (26%) пациенткам исходно могла быть выполнена ОСО (без НАХТ), а у 982 (73%) провести данный объем операции на первом этапе лечения не представлялось возможным. Это исследование вновь продемонстрировало высокие показатели уменьшения размеров опухолевого узла среди пациенток с ТН и HER2-позитивным подтипами РМЖ (84% и 79% соответственно). Среди пациенток с гормон-положительными HER2-негативными опухолями (n=162), отобранных для НАХТ, 62% смогли провести ОСО на втором этапе лечения. Отдельно авторы подчеркнули, что по их данным не требуется достижения pCR для проведения органосохраняющего лечения. Дополнительно необходимо отметить, что пациентки, которых отобрали в данное исследование, имели четкие показания к проведению НАХТ, в связи с наличием факторов неблагоприятного прогноза (высокая степень злокачественности – G3 и cN+) [13].

Nage A.N. et al. ретроспективно изучили влияние НАХТ на дальнейшую тактику хирургического лечения среди больных РМЖ с положительными гормональными рецепторами. В исследовании проанализировали результаты лечения 289 пациенток, которым реализовали комбинированный подход с проведением НАХТ и последующей операцией в период с 2002 по 2014 год. Средний размер опухоли до химиотерапии составлял 4,12 см, при этом 60% опухолей клинически соответствовали T2, 30% – T3 и 10% – T1. Более половины опухолей (n=163) были G3, 30% – G2 и только 20% – G1. В общей группе частота pCR составила 32%, а самая высокая была зафиксирована среди пациентов с тройным негативным и HER2-позитивным подтипом РМЖ. Самый низкий показатель наблюдался у пациентов с люминальным подтипами (4%). Общий показатель органосохраняющих операций при всех подтипах РМЖ после НАХТ достиг 41%. На мастэктомии пришлось 28%, что было связано с настойчивым желанием пациенток. При люминальном подтипе была отмечена самая низкая частота ОСО (31%), в то время как при ТН раках она была самой высокой (47%). Авторы предположили, что объем выполняемого хирургического вмешательства не отражает реальное количество пациентов, подходящих для ОСО как до НАХТ, так и после ее проведения, и пришли к выводу, о том, что точно оценить эффективность НАХТ, проведенную с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, у пациентов с люминальным подтипом РМЖ не представляется возможным [14].

В обсуждаемом контексте представляет интерес исследование Prakash I. et al., опубликованное в 2022 году. Авторами были проанализированы результаты лечения практически 100 тысяч пациентов РМЖ (n=96622). Хирургическое лечение

на первом этапе было выполнено у 75%, а 25% получили НАХТ. Исследователями было продемонстрировано, что проведение НАХТ независимо от подтипа РМЖ было связано с более низкой частотой органосохраняющих операций (51,2% против 63,1%) по сравнению с применением химиотерапии в адъювантном режиме [15]. О таких же результатах в 2024 году сообщили Hosseini-Mellner S. et al. в своем исследовании, которое включало 14459 пациентов гормоноположительным HER2-негативным РМЖ. Частота ОСО в группе НАХТ (n=2086) составила 31,9%, тогда как в группе адъювантной химиотерапии (n=12373) этот показатель был выше и достигал 44,6% [16]. Полученные результаты дополнительно подтверждают положение о том, что при исходной распространенности процесса, не позволяющей выполнить ОСО, при люминальном HER2-негативном варианте РМЖ проведение НАХТ не увеличивает шанс на выполнение такого рода операций в силу малой вероятности достижения выраженного ответа.

В исследовании Esgueva A. et al. (2020 г.), которое охватывало период с 2010 по 2018 гг., были проанализированы показатели достижения полного патоморфологического ответа и его влияние на хирургическую тактику при различных подтипах РМЖ. В данное исследование было включено 646 пациентов РМЖ T1–4N0–2 всех молекулярно-биологических подтипов. В 271 люминальном В HER2-негативных опухолях частота pCR составила всего 10,33% (28/271). Среди пациентов данного подтипа, достигших pCR, частота выполнения ОСО увеличилась с 54,86% до 66,67% [17]. Полученные результаты также подчеркивают ограниченное влияние pCR на выбор хирургической тактики.

Aktas A. et al. в 2023 году опубликовали результаты своего ретроспективного исследования. Авторы сообщили, что из 127 больных гормоноположительным HER2-негативным подтипом РМЖ достигли pCR (RCB 0) только 14 (10,9%). До проведения НАХТ большинство больных (70,3%) были кандидатами на мастэктомию, однако после лечения 32% стали подходящими для ОСО. Следует отметить, что среди 10 пациентов, которые достигли ypT0 (полный клинический ответ в молочной железе), ОСО была выполнена только у 2 больных. Выбор стратегии хирургического лечения был обусловлен предпочтением пациентов, а также отсутствием установки маркера в опухолевый узел до начала лечения [18].

Ki67 как прогностический фактор ответа на НАХТ

В настоящее время оценку индекса пролиферации Ki67 при РМЖ в основном используют для принятия решения о назначении неoadъювантной или адъювантной лекарственной терапии. В том числе этот показатель может учитываться и для прогнозирования ответа на неoadъювантную терапию при гормоноположительных HER2-негативных подтипах РМЖ. Также Ki67 является частью мультигенных тестов, таких как Oncotype DX, MammaPrint для расчета риска рецидива заболевания, которые пока не используются в рутинной практике в нашей стране.

Тест Oncotype DX, который может прогнозировать вероятность рецидива РМЖ и пользу от проведения адъювантной химиотерапии у больных гормоноположительным HER2-негативным РМЖ с N0 на ранней стадии, анализирует активность группы из 21 гена [19].

Пациентам с высоким риском рецидива рекомендуется химиотерапевтическое лечение. В то же время пациенты с низким риском не нуждаются в назначении цитостатиков, что избавляет их от потенциальных побочных эффектов терапии, но при этом отказ от химиотерапии не оказывает негативного влияния на выживаемость. Этот тест генерирует оценку рецидива от 0 до 100, которая коррелирует с вероятностью развития отдаленного рецидива заболевания. Больные с низким риском (0–17) не получают выгоду при использовании адъювантной химиотерапии, им рекомендуется ограничиться назначением только адъювантной гормональной терапии. И наоборот, было показано, что адъювантная химиотерапия значительно улучшает выживаемость пациентов с высоким риском рецидива (RS) (≥ 31) [20]. Однако роль Oncotype DX для определения показаний к назначению НАХТ четко не определена. Kantor O. et al. провели исследование, в которое включили 307666 пациентов I–III стадий с гормоноположительным HER2-негативным подтипом РМЖ, из них 128506 (41,8%) прошли тестирование Oncotype DX. Около 100 тысяч пациенток (n=98535, 76,6%) независимо от результатов теста не проходили химиотерапию, 28594 (22,3%) получили адъювантную химиотерапию и 1377 (1,1%) была назначена НАХТ. Из 1377 пациентов в группе неoadъювантной химиотерапии, прошедших тестирование Oncotype DX, у 772 (56,0%) был RS < 25 по сравнению с 15310 (53,5%) пациентов в когорте адъювантной химиотерапии. Результаты исследования показали, что использование Oncotype DX перед операцией потенциально может избавить 50% пациентов от НАХТ. Стоит учесть, что тестирование проводилось на биопсийном материале, и остается неясным, насколько коррелируют результаты биопсийного материала с результатами тестирования при выполнении его на операционном материале [21].

Тест MammaPrint представляет собой анализ 70 генов, который был разработан для определения риска возникновения отдаленных метастазов при раннем гормоноположительном HER2-негативном подтипе рака молочной железы. Исследование MINDACT было первым испытанием геномного анализа и включало больных в возрасте 18–70 лет с гистологически подтвержденным первичным инвазивным раком молочной железы (стадии T1, T2 или операбельный T3) с наличием до трех положительных лимфатических узлов, без отдаленных метастазов. Пациенты с высоким клиническим риском и низким геномным риском были рандомизированы для получения адъювантной химиотерапии (n=749) или отсутствия химиотерапии (n=748). Восемилетняя выживаемость без отдаленных метастазов в группе, получавшей химиотерапевтическое лечение, составила 92% (95% ДИ 89,6–93,8) против 89,4% без химиотерапии (отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,48–0,92) [22].

Wang J. et al. в 2019 году сообщили, что высокий уровень Ki67 (>30%) ассоциирован с лучшими шансами на достижение pCR после НАХТ у пациентов с люминальным В подтипом РМЖ. В исследовании было включено 163 пациента с низким уровнем Ki67 $\leq 30\%$ (n=99) и высоким уровнем Ki67 >30% (n=64). Частота достижения pCR составила 8,1 и 26,6% соответственно (p=0,001).

Следует отметить, что 35% (57/163) опухолей имели HER-положительный статус, однако этот показатель не продемонстрировал значимой корреляции с достижением pCR в исследуемой популяции [23].

Denkert C. et al. изучили связь между полным патоморфологическим ответом и тремя различными произвольно определенными пороговыми значениями Ki67 в исследовании GeparTrio. У пациентов с гормон-положительным HER2-негативным подтипом РМЖ с Ki67 <15% частота pCR составила 3,4%, при значениях Ki67 15–35% – 8,2% и Ki67>35% – 18,5%. Однако, общая и безрецидивная выживаемость были значительно лучше в первой группе по сравнению с двумя последними, что лишней раз подтверждает отсутствие корреляции показателей выживаемости и pCR при люминальном HER2-негативном РМЖ [24].

В той же популяции исследования GeparTrio von Minckwitz G. et al. проанализировали прогностическую роль Ki67 в остаточной опухоли после НАХТ у 667 пациентов, 437 (65,5%) из которых составили гормон-положительный HER2-негативный подтип. Авторы использовали те же пороговые значения, что Denkert C. et al., уровень Ki67 был низким в подавляющем большинстве случаев (n=448, 73%), тогда как средний и высокий уровни Ki67 отмечены у 77 и 102 пациентов соответственно. В целом, высокий уровень Ki67 коррелировал с более высоким риском рецидива заболевания (p<0,0001) и смерти (p<0,0001) по сравнению с пациентами с низким или промежуточным уровнем Ki67 [25].

Sueta A. et al. в 2014 году опубликовали результаты своего исследования, в которое вошла 121 пациентка с люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ после НАХТ. Среднее значение Ki67 у пациенток, достигших pCR, составило 43% по сравнению с 29% у тех, у кого он отмечен не был [26].

Таким образом, высокие уровни Ki67 связаны с более высокой частотой достижения pCR, но также и с худшими показателями ОВ и БРВ. Однако для прогнозирования ответа на НАХТ с целью выполнения ОСО и оценки риска рецидива заболевания пороговое значение Ki67 пока не определено и остается предметом дискуссий.

Выводы

Большинство исследований показали, что полного лечебного патоморфоза после НАХТ, как и значимого клинического ответа с целью выполнения ОСО, у больных РМЖ гормон-положительным HER2-негативным подтипом, удастся достичь в небольшом проценте случаев. Также достижение pCR не коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью.

Таким образом, необходимо более четко определить критерии для назначения НАХТ. Возможно, этими параметрами следует избрать высокую степень злокачественности опухоли (G3), молодой возраст пациентки, носительство мутаций BRCA1/2, гистологический тип опухолевого узла, учитывая изначально разную чувствительность к химиотерапии, уровень Ki67 более 30%. Дополнительным аргументом в пользу сужения группы больных с показаниями к НАХТ может служить положение о том, что при

гормон-положительном HER2-негативном подтипе РМЖ нет необходимости осуществлять выбор постнеоадъювантной терапии, как при тройном негативном и HER2-позитивном типах.

Список литературы / References

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova The state of oncological care for the population of Russia in 2022. – М.: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMTs of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.)
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
3. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Jul 20;3:27. doi: 10.1038/s41523-017-0029-3.
4. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
5. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
6. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):608–14 discussion 614–6. doi: 10.1097/SLA.0000000000000924.
7. Fayanjy M.; Ren, Yi MS; Thomas, Samantha M. MS et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591–601. doi: 10.1097/SLA.0000000000002953.
8. Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2): e219–e229. doi: 10.1016/j.clbc.2017.09.013.
9. Hamy AS, Darrigues L, Laas E et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020 Jun 24;15(6): e0234191. doi: 10.1371/journal.pone.0234191.
10. Guan D., Jie Q., Wu Y. et al. Real-world data on breast pathologic complete response and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer: a multicenter, retrospective study in China. *World J Surg Oncol* 20, 326 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02787-9>
11. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашьян Г. А. и др. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17 (3): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19
12. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. A. et al. NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR PATIENTS WITH ESTROGEN-RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER. *Siberian journal of oncology*. 2018;17(3):11–19. (In Russ.)
13. Spronk, P.E.R., Volders, J.H., van den Tol, P. et al. 2019. Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: data from the Dutch breast cancer audit. *Eur. J. Surg. Oncol*. 45, 110–117. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.027.
14. Petruolo O, Sevilmedu V, Montagna G et al. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2021 Jan;28(1):287–294. doi: 10.1245/s10434-020-08593-5.
15. Hage AN, Capriccioso C, Brennan J, Heiden B, Zheutlin A, Sabel MS. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes among patients with hormone receptor positive breast cancer. *J Surg Oncol*. 2017 Nov;116(6):665–670. doi: 10.1002/jso.24721.
16. Prakash I, Neely NB, Thomas SM et al. Utilization of neoadjuvant chemotherapy in high-risk, node-negative early breast cancer. *Cancer Med*. 2022 Feb;11(4):1099–1108. doi: 10.1002/cam4.4517.
17. Hosseini-Mellner S, Wickberg Å, Karakatsanis A et al. Impact of neoadjuvant compared to adjuvant chemotherapy on prognosis in patients with hormone-receptor positive / HER2-negative breast cancer: A propensity score matching population-based study. *Breast*. 2024 Aug; 76: 103741. doi: 10.1016/j.breast.2024.103741
18. Esgueva A, Siso C, Espinosa-Bravo M, et al. Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *J Surg Oncol*. 2020;1–9. <https://doi.org/10.1002/jso.26236>
19. Aktas A, Gunay-Gurleyik M, Aker F et al. Does neoadjuvant chemotherapy provide any benefit for surgical de-escalation in luminal B, HER2(-) breast cancers? *Cir Cir*. 2023;91(2):186–194. English. doi: 10.24875/CIRU.22000277.
20. Bus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 10;39(2):126–135. doi: 10.1200/JCO.20.00853.
21. McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 May 29; 9: 393–400. doi: 10.2147/BCTT.S109847.
22. Kantor O, Barrera E, Kopkash K et al. Are we Overtreating Hormone Receptor Positive Breast Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy? Role of OncotypeDx® for Hormone Receptor Positive Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3232–3239. doi: 10.1245/s10434-019-07555-w.
23. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476–488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.
24. Wang, J., Sang, D., Xu, B et al., 2019. Relationship between Ki67 and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy: Clinicopathological characteristics of luminal B breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12(5), 6044–6048.

24. Denkert C, Loibl S, Müller BM et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2786–93. doi: 10.1093/annonc/mdt350.
25. von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(16):4521–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3628.
26. Sueti A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al., 2014. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery* 155, 927–935. doi: 10.1016/j.surg.2014.01.009.

Вклад авторов. Занозина Екатерина Алексеевна: сбор и обработка материалов, написание текста; Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Рассказова Елена Александровна: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания;

Максимов Кирилл Владимирович: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания; Сипки Вячеслав Нодарович: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution. Ekaterina A. Zanozina: collection and processing of materials, writing of the text; Azizjon D. Zikiryakhodjaev: development of the concept and design of the study, editing of the text; Larisa V. Bolotina: development of the concept and design of the study, editing of the text; Elena A. Rasskazova: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Kirill V. Maksimov: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Vyacheslav N. Sipki: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content.

Статья поступила / Received 28.05.24
Получена после рецензирования / Revised 01.11.24
Принята в печать / Accepted 04.11.24

Сведения об авторах

Занозина Екатерина Алексеевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2050-142X

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины², профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики³. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии¹. E-mail: lbolotina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Рассказова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Максимов Кирилл Владимирович, младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: maksimov-kv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8783-9738

Сипки Вячеслав Нодарович, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Автор для переписки: Занозина Екатерина Алексеевна. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com

Для цитирования: Занозина Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Болотина Л.В., Рассказова Е.А., Максимов К.В., Сипки В.Н. Возможность органосохраняющей операции после неoadьювантной химиотерапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-29-34>

About authors

Zanozina Ekaterina A., postgraduate student at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com. ORCID 0000-0003-2050-142X

Zikiryakhodzaev Aziz D., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery², professor at Dept of Oncology and Radiology³. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID 0000-0001-7141-2502

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept¹. E-mail: lbolotina@yandex.ru. ORCID 0000-0003-4879-2687

Rasskazova Elena V., PhD Med, researcher at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Maksimov Kirill V., junior researcher, at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: maksimov-kv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8783-9738

Sipki Vyacheslav N., postgraduate student at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

¹National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Zanozina Ekaterina A., zanozinaekaterina@gmail.com

For citation: Zanozina E.A., Zikiryakhodzaev A.D., Bolotina L.V., Rasskazova E.A., K.V. Maksimov, Sipki V.N. Possibility of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (32): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-29-34>

