

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 Alekseevna Zanozina: collection and processing of materials, writing of the text. Azizjon Dilshodovich Zikiryakhodjaev: development of the concept and design of the study, editing of the text; Larisa Vladimirovna Bolotina: development of the concept and design of the study, editing of the text; Elena Aleksandrovna Rasskazova: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Kirill Vladimirovich Maksimov: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Vyacheslav Nodarovich 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 кожи<sup>1</sup>. 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 кожи<sup>1</sup>, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины<sup>2</sup>, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики<sup>3</sup>. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7141-2502

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии<sup>1</sup>. 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 кожи<sup>1</sup>. 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 кожи<sup>1</sup>. E-mail: maksimov-kv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8783-9738

**Сипки Вячеслав Нодарович**, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи<sup>1</sup>. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва  
<sup>3</sup>ФГАУ 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 неоадьювантной химиотерапии у больных люминального типа В, HER2-негативного рака 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 Skin<sup>1</sup>. 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 Skin<sup>1</sup>, associate professor at Dept of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery<sup>2</sup>, professor at Dept of Oncology and Radiology<sup>3</sup>. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID 0000-0001-7141-2502

**Bolotina Larisa V.**, DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept<sup>1</sup>. 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 Skin<sup>1</sup>. 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 Skin<sup>1</sup>. 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 Skin<sup>1</sup>. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia  
<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
<sup>3</sup>Peoples' 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 luminal type B, HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet.* 2024; (32): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-29-34>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-34-39

## Неoadьювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно-распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы

Я. И. Кочеткова<sup>1,2</sup>, М. А. Фролова<sup>1</sup>, М. Б. Стенина<sup>1</sup>, Д. И. Дружинина<sup>1</sup>, Т. А. Титова<sup>1</sup>, Я. А. Жуликов<sup>1</sup>, А. В. Петровский<sup>1</sup>, Я. В. Вишневецкая<sup>1</sup>, А. А. Румянцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

#### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Лечение местно-распространенного рака молочной железы (PMЖ) должно начинаться с лекарственной терапии для достижения возможности выполнения хирургического вмешательства. При люминальном HER2-негативном PMЖ возможны 2 варианта неоадьювантной лекарственной терапии – химиотерапия и гормонотерапия. На сегодняшний день нет четких критериев для выбора наиболее оптимального варианта лечения для конкретного больного.

**Цель.** Оценить эффективность неоадьювантной гормонотерапии (НГТ) и химиотерапии (НХТ) для пациентов с промежуточной ожидаемой гормоночувствительностью (высокие уровни РЭ/РП и Ki67>30% или низкие уровни РЭ/РП и Ki67<30%)

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 75 пациенток в пре- и постменопаузе с местно-распространенными стадиями гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы, которые в предоперационном периоде получали НГТ (тамоксифен/ингибиторы ароматазы) или ХХТ (4 курса АС и 4 курса таксанов). Первичной конечной точкой являлось снижение уровня Ki67 на 50% и более.

**Результаты.** В группу НГТ включены 39 больных, в группу ХХТ – 36 больных. С учетом различий в характеристиках больных между группами для корректного сравнения проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis), после чего в каждой группе осталось по 23 больных. Операбельного состояния удалось достичь у 87% больных в группе НГТ и 91,3% в группе ХХТ ( $p=0,25$ ). Снижение Ki67 на 50% и более в группе НГТ отмечено в 47,1% случаев, а в группе ХХТ – в 57,1% ( $p=0,284$ ), а снижение до <10% – в 42,9% и 35,3% случаев соответственно ( $p=0,66$ ). Частота достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) составила 10% при проведении НГТ и 14,3% при проведении ХХТ. 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при медиане наблюдения 46 месяцев в группе НГТ составила 89,1%, в группе ХХТ – 84,8% ( $p=0,693$ ).

**Выводы.** Неoadъювантная химиотерапия и гормонотерапия демонстрируют схожую эффективность у больных с промежуточной гормоночувствительностью в отношении частоты значимого снижения Ki67, достижения пПР, показателям БРВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** местно-распространенный люминальный HER2-негативный рак молочной железы, неoadъювантная гормонотерапия, неoadъювантная химиотерапия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy for locally advanced luminal HER2-negative breast cancer

Y. I. Kochetkova<sup>1,2</sup>, M. A. Frolova<sup>1</sup>, M. B. Stenina<sup>1</sup>, D. I. Druzhinina<sup>1</sup>, T. A. Titova<sup>1</sup>, Y. A. Zhulikov<sup>1</sup>, A. V. Petrovsky<sup>1</sup>, Y. V. Vishnevskaya<sup>1</sup>, A. A. Rumyantsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

### SUMMARY

**Background.** Treatment of locally advanced breast cancer (BC) should start with systemic therapy to achieve the possibility of surgical intervention. In luminal HER2-negative BC, 2 options for neoadjuvant systemic therapy are possible – chemotherapy and hormonal therapy. To date, there are no clear criteria for choosing the most optimal treatment option for a particular patient.

**Objective.** To evaluate the efficacy of neoadjuvant hormone therapy (NHT) and chemotherapy (NCT) for patients with intermediate expected hormone sensitivity (high levels of ER/RP and Ki67>30% or low levels of ER/RP and Ki67<30%)

**Materials and methods.** The study involved 75 pre- and postmenopausal patients with locally advanced luminal HER2-negative breast cancer who received NHT (tamoxifen/aromatase inhibitors) or NCT (4 cycles of AC and taxanes) in the preoperative period. The primary endpoint was a decrease in Ki67 levels by 50% or more.

**Results.** The NCT group included 39 patients, the NHT group – 36 patients. Taking into account differences in patient characteristics between the groups, pseudorandomization (propensity matching analysis) was performed for correct comparison, after which 23 patients remained in each group. Operability was achieved in 87% of patients in the NHT group and 91.3% in the NCT group ( $p = 0.25$ ). A decrease in Ki67 by 50% or more was noted in 47.1% of cases in the NHT group and in 57.1% in the NCT group ( $p = 0.284$ ), and a decrease to <10% – in 42.9% and 35.3% of cases, respectively ( $p = 0.66$ ). The frequency of achieving complete pathomorphological regression (pCR) was 10% with NHT and 14.3% with NCT. The 4-year disease-free survival (DFS) with a median follow-up of 46 months in the NHT group was 89.1%, in the NCT group – 84.8% ( $p = 0.693$ ).

**Conclusions.** Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy demonstrate similar efficacy in patients with intermediate hormone sensitivity in terms of the frequency of significant decrease in Ki67, achievement of pCR, DFS rates.

**KEYWORDS:** locally advanced luminal HER2-negative breast cancer, neoadjuvant hormonal therapy, neoadjuvant chemotherapy.

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

### Введение

Местно-распространенный первично неоперабельный РМЖ требует проведения неoadъювантной системной терапии для перевода опухоли в операбельное состояние и последующего выполнения хирургического вмешательства. Согласно современным рекомендациям при местно-распространенном люминальном HER2 негативном РМЖ может использоваться неoadъювантная химиотерапия (НХТ) и неoadъювантная гормонотерапия (НГТ) у больных в менопаузе. Надо отметить, что чаще всего в клинической практике используется НХТ, в то время как НГТ применяется в основном у пожилых пациентов или у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Однако, с учетом выраженной гетерогенности люминального подтипа, представляется логичным, что ряд больных, имеющих высокие уровни экспрессии РЭ и РП, низкую степень злокачественности и низкий Ki67 (люминальный А подтип), могут иметь преимущества при назначении НГТ, в то время как больным с люминальным В подтипом требуется назначение химиотерапии. К сожалению, в настоящий момент не существует четкого понимания, каким больным требуется назначение НХТ, а каким НГТ.

Несмотря на то, что проведено уже немало исследований по сравнению НХТ и НГТ (табл. 1), большинство из них в качестве конечных точек использовали частоту объективных ответов (ЧОО), частоту выполнения органосохраняющих операций (ОСО), но не показатели выживаемости, что, безусловно, представляет наибольший интерес.

Так, в исследование Семиглазова В.Ф. и соавт. было включено 239 больных гормонозависимым РМЖ (Т2N1–2, Т3N0–1, Т4N0M0). Пациенты были рандомизированы на получение НГТ (анастрозол 1 мг/день или эксеместан 25 мг/день в течение 3 мес, 121 больная) или НХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м, 4 цикла с перерывом в 3 нед, 118 больных). Органосохраняющие операции выполнены 33% больных из группы эндокринотерапии и 23,9% больных, получавших химиотерапию ( $p=0,058$ ) Исследование показало тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8% против 53,9%,  $p=0,062$ ). Не выявлено достоверных отличий в БРВ в группе с люминальным В подтипом (41% против 40%) [1].

Исследуемая популяция	Количество пациентов, абс. число	Сравнение режимов	Основные конечные точки и преимущество метода
Семиглазов В.Ф. и соавт. [1]			
РЭ+ РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0), менопауза	НГТ: 121 НХТ: 118	НГТ (Анастрозол/ экземестан), 3 мес vs НХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м) 4 курса	Частота ОСО: 33% vs 23,9%, p=0,058 10-летняя ОБ: 72,8% против 53,9%, p=0,062
GEICAM/2006-03 [2]			
РЭ+ РМЖ, менопауза, пременопауза	НГТ: 47 НХТ: 48	НГТ (Экземестан ± гозерелин), 3 мес vs (АС 4 курса, Доцетаксел 4 курса)	ЧОО: 48% vs 66%, p = 0,08
NEOCENT [3]			
РЭ+ РМЖ, менопауза	НГТ: 22 НХТ: 22	НГТ (Летрозол), 18–23 недели vs НХТ (FEC), 6 циклов	ЧОО (общий + частичный): 12/22 (95% ДИ 32,2–75,6) vs 13/22 (95% ДИ 36,4–79,3)

Исследование GEICAM/2006–03 II фазы, в котором приняли участие 95 больных люминальным РМЖ, получивших химиотерапию или экземестан перед операцией [2]. Пациенты были рандомизированы для получения четырех циклов эпирубина и циклофосфида (ЕС), за которыми следовали четыре цикла доцетаксела или экземестан (плюс гозерелин у пациенток в пременопаузе) в течение 24 недель. Главной конечной точкой стал клинический ответ, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез. Результаты показали, что ЧОО была несколько выше у пациентов, получавших химиотерапию, по сравнению с пациентами, получавшими экземестан (66% против 48%; p=0,08). Эта разница была статистически значима только у женщин в пременопаузе (n=24) (75% против 44%, p=0,03). При этом ЧОО при высоком уровне Ki67 (>10%) была выше в группе химиотерапии (p=0,07), а при низком значении Ki67 (<10%) не различалась между группами (p=0,7).

В исследование NEOCENT были включены женщины (n=44) с операбельным (опухолевый узел в МЖ или в л/у ≥20 мм по данным маммографии и УЗИ) люминальным РМЖ в менопаузе [3]. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения либо химиотерапии по схеме FEC 6 циклов (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфид 500 мг/м<sup>2</sup>, курс каждые 3 недели), либо гормонотерапии: летрозол 2,5 мг в сутки в течение 18–23 недель. Объективный ответ (полный + частичный, оцененный радиологическими методами) был одинаковым между группами лечения: у 12/22 пациентов в группе химиотерапии (95% ДИ 32,2–75,6) по сравнению с 13/22 (95% ДИ 36,4–79,3) пациентами, получавшими летрозол.

Эти данные были подтверждены в метаанализе, включившем 20 исследований и 3490 пациентов, который не выявил значительных различий между НГТ и НХТ с точки зрения частоты клинического ответа (p=0,85), частоты радиологического ответа (p=0,12) и частоты выполнения ОСО (p=0,07). При этом отмечена более выраженная токсичность у пациентов, получавших НХТ [4].

Таким образом, очевидно, что, по крайней мере, у части больных, НГТ может быть не менее эффективна по сравнению с НХТ, однако требуются исследования по сравнению отдаленных результатов лечения. Кроме того, требуется дифференцированный подход к назначению этих вариантов лечения с учетом характеристик болезни и потенциальной гормоночувствительности. И такие исследования уже начали проводиться. Так, в исследовании Bear et al, 2017, больные

с местно-распространенным люминальным РМЖ получали неоадьювантную терапию в зависимости от риска рецидива (RS), определенного с использованием генетического теста Oncotype DX [5]. При RS <11 больные получали НГТ (группа А, n=12); при RS >26 – НХТ (группа D, n=14), а пациентки с RS в диапазоне 11–25 были рандомизированы на получение НГТ (группа В, n=18) или НХТ (группа С, n=11). В группе А частота объективных ответов составила 83,3% (полных 8,3%, частичных – 75%), в группе D – 92,9% (полных 28,6%, частичных – 64,3%), в группе В – 50% (полных 22,2%, частичных – 27,8%), в группе С – 72,7 (полных 36,4%, частичных – 36,4%, p=0,0490). Частота пПР в первичной опухоли в группе А составила 8,3%, в группе В – 6,0%, в группе С – 0%, в группе D – 21,4%. Частота выполнения ОСО в группе А составила 75,0%, в группе В – 72,2%, в группе С – 63,6%, в группе D – 57,1%. Авторы делают вывод, что для пациенток с низким RS (25 и менее) НГТ является предпочтительной опцией лечения, однако требуется проведение исследований с большим числом участников.

В нашей статье Кочетковой Я. И. с соавт., 2024, мы анонсировали исследование, в котором больные местно-распространенным люминальным HER2-негативным РМЖ (стадии T2–4N2–3M0) получали неоадьювантную терапию в зависимости от степени злокачественности (G), уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), Ki67 и, как следствие, потенциальной гормоно- и химиочувствительности [6]. В первую группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем Ki67 (<30%); все они получали НГТ. В третью группу были включены больные с низким уровнем рецепторов (РЭ и/или РП ≤6 баллов) и высоким Ki67 ≥30% или с G3 и любым уровнем рецепторов и Ki67; в этой группе все больные получали НХТ. Вторую группу составили больные, не подходящие под критерии первой и третьей групп (РЭ и РП 7–8 баллов и Ki67 ≥30% или РЭ и/или РП ≤6 баллов и Ki67 <30%). Больные второй группы получали либо НГТ либо НХТ. В данной статье мы освещаем результаты лечения больных второй группы.

### Материалы и методы

В наше исследование, проведенное на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, были включены 75 больных, получавших лечение в период с 2008 по 2023 гг. с местно-распространенным гормонозависимым HER2-негативным РМЖ (стадии T2–4N2–3M0). Больные имели опухоли с высоким

уровнем экспрессией РЭ и РП (7–8 баллов) и индексом пролиферации Ki67 > 30% или низким уровнем экспрессии РЭ и РП (≤ 6 баллов) и Ki67 ≤ 30%. Основной конечной точкой исследования являлось снижение индекса Ki67 на ≥ 50%. Включенные пациенты получали либо НГТ (n=39) либо НХТ (n=36). При НГТ пациенты в менопаузе получали ингибиторы ароматазы, в пременопаузе тамоксифен (± гозерелин). В случае положительного ответа на гормонотерапию при оценке эффекта через 2 мес., лечение было продолжено до достижения операбельного состояния (4–8 месяцев). В группе НХТ проводилось лечение по схеме 4 цикла АС (доскорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 нед. с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функционального статуса внутренних органов. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография совместно с УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, сцинтиграфия костей (при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета). До начала терапии выполнялась core-биопсия опухоли молочной железы для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. При гистологическом исследовании определялся гистологический подтип опухоли, степень злокачественности. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ, РП, HER2 и Ki67. Оценка рецепторного статуса проведена по методу Allred. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Медиана возраста в группе НГТ составила 62 года (41–78), в группе НХТ – 56 лет (40–69). В группе НГТ большую часть составили пациенты в менопаузе – 30/39 (76,9%). В группе НХТ распределение было одинаковым, менопауза – у 19/36 (52,8%), пременопауза – у 17/36 (47,2%).

Большинство пациентов в обеих группах имели III–IV стадии опухолевого процесса, в группе НГТ – 35/39 (89,7%), в группе НХТ – 27/36 (75%). При этом клиническая стадия T4 в группе НГТ была установлена у 35/39 (89,8%) пациентов, в группе НХТ у 20/36 (55,6%). Поражение лимфатических узлов в группе НГТ имело у 24/39 (61,6%) больных, в группе НХТ – в 100% случаев. Степень злокачественности опухоли в 100% случаев была низкой или умеренной. Медиана Ki67 в группе НГТ составила 30% (4–90), в группе НХТ 50% (15–90).

## Результаты

Из 75 включенных в исследование больных удалось перевести в операбельное состояние 35/39 (89,7%) в группе НГТ и 34/36 (94,4%) в группе НХТ. Пациенты, у которых не удалось достичь операбельного состояния, были переведены на альтернативный вариант лечения (ГТ/ХТ) с последующим выполнением хирургического лечения. В итоге, все больные были прооперированы.

В обеих группах отмечено достоверное снижение уровня Ki67 после проведения неoadьювантной терапии. Уровень Ki67 в резидуальной опухоли определен

Таблица 2  
Характеристика больных групп НГТ и НХТ

	НГТ, n=39	НХТ, n=36
<b>Возраст, медиана</b>	62 (41–78)	56 (40–69)
<b>Менопауза</b>	30 (76,9%)	19 (52,8%)
<b>Пременопауза</b>	9 (23,1%)	17 (47,2%)
<b>Стадия</b>		
IIВ	2 (5,1%)	0
IIIА	2 (5,1%)	9 (25,0%)
IIIВ	30 (76,9%)	11 (30,6%)
IIIС	5 (12,9%)	16 (44,4%)
<b>Стадия, критерий T</b>		
0–1	0	3 (8,4%)
2	2 (5,1%)	7 (19,4%)
3	2 (5,1%)	6 (16,7%)
4	35 (89,8%)	20 (55,6%)
<b>Стадия, критерий N</b>		
0	15 (38,4%)	0
1	10 (25,6%)	14 (38,9%)
2	9 (23,1%)	6 (16,7%)
3	5 (12,9%)	16 (44,8%)
<b>Степень злокачественности (G)</b>		
1	3 (7,7%)	0
2	36 (92,3%)	36 (100,0%)
<b>Ki67, медиана, %</b>	30 (4–90)	50 (15–90)
<b>РЭ, баллы</b>		
7–8	37 (94,9%)	36 (100,0%)
≤6	2 (5,1%)	0
<b>РП, баллы</b>		
0	3 (7,7%)	3 (8,3%)
3–4	5 (12,9%)	2 (5,6%)
5–6	11 (28,1%)	6 (16,7%)
7–8	20 (51,3%)	25 (69,4%)

Таблица 3  
Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от варианта неoadьювантной терапии

	НГТ, n=35 <sup>1</sup>	НХТ, n=34 <sup>1</sup>
<b>Ki67, мед., %</b>	15 (3–48)	20 (1–60)
<b>Снижение Ki67 до &lt;10%<sup>2</sup></b>	12/28 (42,9%)	10/26 (38,5%)
<b>Снижение Ki67 на ≥50%</b>	15/31 (48,4%)	8/21 (38,1%)
<b>RCB 0 (nПР)</b>	2 (5,7%)	5 (14,7%)
I	1 (2,9%)	2 (5,9%)
II	20 (57,1%)	16 (47,1%)
III	12 (34,3%)	10 (29,4%)

Примечания: <sup>1</sup> – исключены больные, переведенные на альтернативный вариант лечения; <sup>2</sup> – включены больные с исходным уровнем Ki67 > 10% и с nПР

у 31 больной, получавшей только НГТ и у 21 больной, получавшей только НХТ. Медиана Ki67 в резидуальной опухоли в группе НГТ составила 15% (3–48), при этом снижение до менее 10% наблюдалось у 12/28 пациентов (42,9%), а снижение на 50% и более отмечено у 15/31 (48,4%). В группе НХТ медиана Ki67 составила 20% (1–60), снижение данного показателя до менее 10% наблюдалось у 10/26 (38,5%), снижение на 50% и более – у 8/21 (38,1%) (табл. 3). Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по системе RCB. Полный патоморфологический регресс был отмечен в 5,7% случаев (2/35) при проведении НГТ и в 14,7% случаев (5/34) при проведении НХТ (табл. 3).

Адьювантная химиотерапия в группе НГТ проведена 14 из 35 пациентов (40,0%). Режимы адьювантной ХТ: 4 курса АС – 1/14, 4 курса ТС – 9/14, 4 курса АС + 4 курса таксанов – 4/14. При этом адьювантная ХТ чаще проводилась у пациентов с большим поражением л/у – pN2–3 (70% случаев), в случае RCB-III (100% случаев).

При медиане времени наблюдения в 46 месяцев (7–89) прогрессирование в виде отдаленных метастазов зарегистрировано в группе НГТ у 6/39 (15,4%) пациентов. При этом трое больных получили только НГТ, еще трое получили на предоперационном этапе и НГТ, и НХТ. В группе НХТ прогрессирование отмечено у 9/36 (25%) больных, все

Таблица 4  
Характеристика больных групп НГТ и НХТ после псевдорандомизации

	НГТ, n=23	НХТ, n=23	P-value
<b>Менопауза</b>	17 (73,9%)	14 (60,9%)	p=0,53
<b>Пременопауза</b>	6 (26,1%)	9 (39,1%)	
<b>Стадия</b>			p=0,25
IIВ	2 (8,7%)	0	
IIIА	2 (8,7%)	5 (21,7%)	
IIIВ	14 (60,9%)	11 (47,8%)	
IIIС	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
<b>Стадия, критерий Т</b>			p=0,342
2	2 (8,7%)	3 (13,0%)	
3	2 (8,7%)	3 (13,0%)	
4	19 (82,6%)	17 (73,9%)	
<b>Стадия, критерий N</b>			p=0,784
0–1	14 (60,8%)	12 (52,2%)	
2	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
3	4 (17,4%)	4 (17,4%)	
<b>Степень злокачественности (G)</b>			
2	23 (100,0%)	23 (100,0%)	
<b>Ki67</b>			p=1,0
До 30%	7 (30,4)	6 (26,1%)	
Более 30%	16 (69,6%)	17 (73,9%)	
<b>РЭ, баллы</b>			p=0,149
5–6	2 (8,7%)	0	
7–8	21 (91,3%)	23 (100,0%)	
<b>РП, баллы</b>			p=0,261
0	3 (13,0%)	2 (8,7%)	
5–6	4 (17,4%)	4 (17,4%)	
7–8	16 (69,6%)	17 (73,9%)	

Таблица 5  
Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от неадекватной терапии в сбалансированных группах

	НГТ, n=20 <sup>1</sup>	НХТ, n=21 <sup>1</sup>	P-value
<b>Ki67, мед. %</b>	14% (4–48)	22% (1–60)	p=0,005
<b>Снижение Ki67 до &lt;10%<sup>2</sup></b>	4/12 (33,3%)	3/14 (21,4%)	p=0,66
<b>Снижение Ki67 на ≥50%</b>	8/17 (47,1%)	8/14 (57,1%)	p=0,284
<b>RCB 0 (нПР)</b>	2 (10,0%)	3 (14,3%)	p=0,876
I	1 (5,0%)	1 (4,8%)	
II	12 (60,0%)	10 (47,6%)	
III	5 (25,0%)	7 (33,3%)	

Примечания. <sup>1</sup> – исключены больные, переведенные на НХТ/НГТ; <sup>2</sup> – включены больные с исходным уровнем Ki67>10% и с нПР.

#### ВБП для сбалансированных групп пациентов

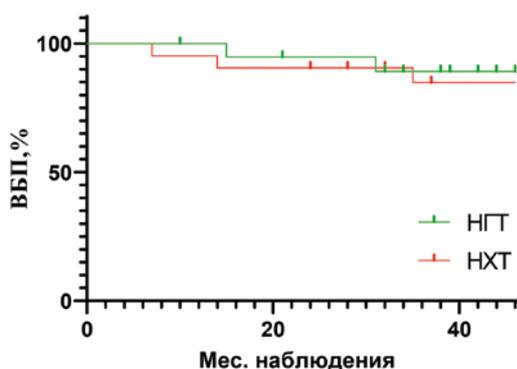


Рисунок. ВБП для НГТ и НХТ (после псевдорандомизации)

эти пациенты получали только НХТ. Местных рецидивов ни в одной группе зарегистрировано не было. 4-х летняя БРВ для группы НГТ составила 86,4%, для НХТ – 73,6%.

При многофакторном анализе в каждой из групп с оценкой исходных клинико-морфологических показателей (возраст, менопаузальный статус, стадия, степень злокачественности), характеристик резидуальной опухоли (класс RCB, pT, pN, уровень экспрессии РЭ, РП и снижение индекса Ki57 на 50% и более, Ki67 менее 10% в резидуальной опухоли), не было выявлено факторов, имеющих независимое предиктивное влияние на риск прогрессирования.

Для корректного сравнения между собой групп НГТ и НХТ нами была проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis) по основным клинико-морфологическим характеристикам (менструальный статус, cT, cN, стадия, уровень экспрессии РЭ и РП, уровень Ki67). После проведения псевдорандомизации в группы НГТ и НХТ было включено по 23 пациента. Характеристика больных представлена в таблице 4.

Из 46 больных операбельного состояния достигли 20/23 (87,0%) в группе НГТ и 21/23 (91,3%) в группе НХТ (p=0,25). Пациенты, которые не достигли операбельного состояния переведены на химиотерапию (3/23–13,0%) или гормонотерапию (2/23–8,7%) соответственно, с последующим выполнением хирургического вмешательства.

Медиана Ki67 в резидуальной опухоли в группе НГТ составила 14% (4–48), в группе НХТ – 22% (1–60). Уровень Ki67 в резидуальной опухоли определен у 17 больных, получавших только НГТ и у 14 больных, получавших только НХТ. Снижение Ki67 на ≥50% в группе НГТ удалось достичь в 47,1% (8/17) случаев, и в 57,1% (8/14) случаев в группе НХТ, а снижение до <10% – у 42,9% и 35,3% соответственно. Частота пПР составила 10% в группе НГТ и 14,3% в группе НХТ (табл. 5). Адекватную химиотерапию получили 8/20 (40%) больных из группы НГТ.

Медиана времени наблюдения составила 46 месяцев (7–84). Прогрессирование отмечено в группе НГТ у 2/20 (10%) больных и в группе НХТ у 3/20 (15%). 4-х летняя ВБП для группы НГТ составила 89,1%, для НХТ – 84,8% (p=0,692) (рис.).

#### Обсуждение

Проанализированы результаты проведения НГТ и НХТ при местнораспространенном люминальном РМЖ у больных с промежуточной гормоночувствительностью (высокие РЭ и РП и высокий Ki67 или низкие РЭ и РП и низкий Ki67). Большинство больных в обеих группах лечения имели выраженную распространенность опухолевого процесса (ШВ-ШС стадии). Несмотря на это в операбельное состояние удалось перевести 89,7% пациентов в группе НГТ и 94,4% в группе НХТ. Частота достижения пПР была выше в группе химиотерапии, 14,7% против 5,7% соответственно. Однако известно, что при люминальном HER2-негативном РМЖ достижение pCR не коррелирует с выживаемостью в отличие от таких подтипов РМЖ, как тройной негативный и HER2-позитивный. Так, в исследовании Namu et al. были включены 717 больных различными подтипами РМЖ T1–3N0–3M0 стадий, получавших НХТ (в 80% случаев это были последовательные антрациклин-таксан содержащие режимы) [9].

Люминальными считались опухоли с экспрессией РЭ и/или РП 10% и более. Было показано, что достижение пПР коррелирует с выживаемостью при тройном негативном и HER2-позитивных подтипах, но не при люминальном. Поэтому при люминальном РМЖ продолжается поиск других маркеров, которые будут более четко отражать чувствительность к тому или иному варианту терапии и влиять на отдаленные результаты лечения. Одним из таких показателей может служить динамика Ki67 в процессе терапии. В нашем исследовании в обеих группах отмечено достоверное снижения уровня Ki67 после проведения неoadъювантного лечения. Снижение данного показателя до <10% отмечено у 42,9% больных в группе НГТ и у 38,5% в группе НХТ, а снижение на 50% и более – у 48,4% и 38,1% соответственно. При медиане времени наблюдения 46 месяцев (7–89) 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,4%, для группы НХТ – 73,6%.

С учетом достоверных различий по некоторым клинико-морфологическим характеристикам между исходными группами, нами была проведена псевдорандомизация для корректного сравнения групп. Пациенты, получившие НГТ (n=23) и НХТ (n=23) были сбалансированы по менопаузальному статусу, уровню Ki67, рецепторному статусу и стадии опухолевого процесса. Из 46 больных операбельного состояния достигли 87,0% в группе НГТ и 91,3% в группе НХТ (p=0,25). Для сбалансированных групп пПР удалось достичь в 10,0% случаев в группе НГТ и в 14,3% в группе НХТ (p=0,876). Также не было получено различий между группами в снижении Ki67 до <10% и снижении на 50% и более. Не было выявлено различий между группами НГТ и НХТ в отношении 4-х летней БРВ, которая составила 89,1% и 84,8% соответственно. Важно отметить, что только 40% больных в группе НХТ получили адъювантную химиотерапию, то есть у ряда больных можно отказаться от токсичной химиотерапии в пользу одной только гормонотерапии без ущерба для выживаемости. При многофакторном анализе не было выявлено показателей, оказывающих независимое предиктивное влияние на риск прогрессирования. Требуются дальнейшие исследования.

## Заключение

Наше исследование демонстрирует схожую эффективность НГТ и НХТ при местно-распространенном люминальном HER2-негативном РМЖ с промежуточной ожидаемой гормоночувствительностью. Требуется дальнейший поиск предикторов эффективности различных вариантов неoadъювантной терапии, проведение более масштабных исследований, особенно у больных в пременопаузе.

## Список литературы / References

1. Семилгазова, И.В., Поддубная, И.В. Неoadъювантная эндокринная терапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(3): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19>
2. Alba, E., Calvo, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology*. 2012 Dec; 23(12): 3069–3074. <https://doi.org/10.1093/annonc/nds132>
3. Palmieri, C., Cleator, S., et al. NEOCENT: A randomized feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014 Dec; 148(3): 581–590. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3183-4>
4. Spring, L., Gupta, A., Reynolds, K.L., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016 Nov 1; 2(11): 1477–1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>
5. Wright, J.L., Saigal, K., Reis, I.M., et al. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy vs Chemotherapy in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor+HER2- Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2017 Oct; 40(5): 490–497. <https://doi.org/10.1097/JCO.000000000000194>
6. Bear, H.D., Wan, W., et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2017; 115(8): 917–923. <https://doi.org/10.1002/jso.24610>
7. Кочеткова Я.И., Стенина М.Б., Петровский А.В., Титова Т.А., Вишневецкая Я.В., Фролова М.А. Применение неoadъювантной гормональной терапии при местно-распространенном люминальном раке молочной железы. *Практическая онкология*. 2024; 25(2). <https://www.doi.org/10.31917/2502136>  
Kochetkova Y.I., Stenina M.B., Petrovsky A.V., Titova T.A., Vishnevskaya Y.V., Frolova M.A. Application of neoadjuvant hormonal therapy in locally advanced luminal breast cancer. *Practical Oncology*. 2024; 25(2). (In Russ.). <https://www.doi.org/10.31917/2502136>
8. Marmé, F., Lederer, B., Blohmer, J.U., Costa, S.D., Denker, C., Eidmann, H., Gerber, B., Hanusch, C., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kümmel, S., Loibl, S., Paepke, S., Untch, M., von Minckwitz, G., Schneeweiss, A. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 2015; 53: 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.022>
9. Dowsett, M., Ebbs, S.R., Dixon, J.M., Skene, A., Griffith, C., Boeddinghaus, I., Salter, J., Detre, S., Hills, M., Ashley, S., Francis, S., Walsh, G., Smith, I.E. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(14): 2477–2492. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.559>
10. Hamy, A.S., Darrigues, L., Laas, E., De Croze, D., Topciu, L., Lam, G.T., 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; 15(6): e0234191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234191>

Статья поступила / Received 26.11.24

Получена после рецензирования / Revised 29.11.24

Принята в печать / Accepted 02.12.24

## Сведения об авторах

**Кочеткова Ярослава Игоревна**, аспирант отделения лекарственной терапии № 2<sup>1</sup>, врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения<sup>2</sup>. E-mail: doctorkochetkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3830-7433

**Фролова Мона Александровна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: dfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

**Стенина Марина Борисовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682

**Дружинина Диана Ильясовна**, врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

**Титова Татьяна Александровна**, к.м.н., врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: tatiana.titova@gmail.ru

**Жуликов Ярослав Андреевич**, врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1<sup>1</sup>. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

**Петровский Александр Валерьевич**, д.м.н., заместитель директора по образовательной деятельности<sup>1</sup>, заведующий отделением комбинированного лечения опухолей молочной железы<sup>1</sup>. E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-8057-376X

**Вишневецкая Яна Владимировна**, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения<sup>1</sup>. ORCID:0000-0002-8057-376X

**Румянцев Алексей Александрович**, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-1882-1195

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Автор для переписки:** Фролова Мона Александровна. E-mail: dfrolova@yandex.ru

**Для цитирования:** Кочеткова Я.И., Фролова М.А., Стенина М.Б., Дружинина Д.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Петровский А.В., Вишневецкая Я.В., Румянцев А.А. Неoadъювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно-распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-34-39>

## About authors

**Kochetkova Yaroslava I.**, post-graduate student at Dept of Chemotherapy No 2<sup>1</sup>, oncologist at Dept of Chemotherapy<sup>2</sup>. E-mail: doctorkochetkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3830-7433

**Frolova Mona A.**, DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy No. 1<sup>1</sup>. E-mail: dfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

**Stenina Marina B.**, DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy No. 1<sup>1</sup>. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682

**Druzhinina Diana I.**, oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1<sup>1</sup>. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

**Titova Tatiana A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1<sup>1</sup>. E-mail: tatiana.titova@gmail.ru

**Zhulikov Yaroslav A.**, oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1<sup>1</sup>. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

**Petrovsky Aleksandr V.**, DM Sci (habil.) deputy director for Educational Activities<sup>1</sup>, head of Dept of Combined Treatment of Breast Tumors<sup>1</sup>. E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-8057-376X

**Vishnevskaya Yana V.**, PhD Med, pathologist at Pathological Anatomical Dept<sup>1</sup>. ORCID:0000-0002-8057-376X

**Rumyantsev Alexey A.**, PhD Med, oncologist, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 4<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-1882-1195

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia  
<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Frolova Mona A. E-mail: dfrolova@yandex.ru

**For citation:** Kochetkova Y.I., Frolova M.A., Stenina M.B., Druzhinina D.I., Titova T.A., Zhulikov Y.A., Petrovsky A.V., Vishnevskaya Y.V., Rumyantsev A.A. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy for locally advanced luminal HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (32): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-34-39>

