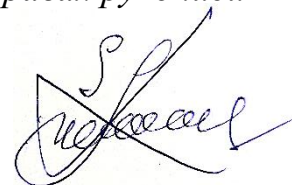


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»**

УДК 618.19-006.6-036.22-08:577.2

На правах рукописи



СУФИЕВ ЛОИК АБДУВАХОБОВИЧ

**УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЁТОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ ОПУХОЛИ**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук
по специальности 3.1.12. Онкология**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Д.С. Мирзоева

Душанбе – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	11
ГЛАВА 1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЦИДИВ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В СВЕТЕ МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1. Некоторые эпидемиологические аспекты и факторы риска развития рака молочной железы	17
1.2. Молекулярные подтипы рака молочной железы и их клиническое значение	20
1.3. Рецидивы рака молочной железы с учетом молекулярно- биологических характеристик	28
1.3.1. Клинико-патологические факторы риска и особенности рецидивирования	29
1.3.2. Феномен дискордантности биомаркеров между первичной и рецидивной опухолью	31
1.4. Варианты терапии рецидива рака молочной железы в новую эру молекулярных подтипов	34
1.4.1. Современная системная терапия рецидивов в зависимости от молекулярного подтипа	35
1.4.2. Ребиопсия в выборе терапии рецидива рака молочной железы	39
1.5. Результаты выживаемости больных раком молочной железы с рецидивом после операции в зависимости от периода и подтипа	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика исследуемых групп	46
2.2. Критерии диагностики, стадирования и оценки рецидива	49

2.3. Методы исследования	52
2.3.1. Клинико-anamnestические методы	52
2.3.2. Лабораторные методы исследования	54
2.3.3. Морфологические и иммуногистохимические методы	55
2.3.4. Инструментальные методы исследования	57
2.4. Статистическая обработка данных	59
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	61
3.1. Общая характеристика больных с рецидивом рака молочной железы	62
3.2. Рецидивы рака молочной железы с учетом молекулярно- биологических особенностей	75
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ РЕБИОПСИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ	82
4.1. Оценка изменений статуса биомаркеров между первичными и рецидивными образцами опухолевой ткани у больных с раком молочной железы	83
4.2. Анализ эффективности терапии рецидивов рака молочной железы в зависимости от иммуногистохимического статуса рецидивного очага	95
ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	105
ВЫВОДЫ	123
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	151

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

РМЖ – рак молочной железы

РЭ – рецептор эстрогена

РП – рецептор прогестерона

ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы

CDK4/6 – циклин-зависимые киназы 4/6

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа

PD-L1 – лиганд запрограммированной смерти 1

RECIST – критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

TNM – международная классификация злокачественных опухолей (Tumor, Nodes, Metastasis)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы, являясь наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у женщин [87, с 15–23; 108, с 477–495; 158, с 209–249]. По данным Д.В. Калинина и соавт., «рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым типом рака во всем мире по состоянию на 2020 г., по данным международного агентства по исследованию рака GLOBOCAN» [26, с. 14–20]. Согласно сведениям М.И. Глузмана и соавт., «в 2022 г. в мире зарегистрировано 2 295 686 случаев и 665 684 летальных исхода» [17, с. 102–108]. В Республике Таджикистан РМЖ также занимает лидирующие позиции. В работе С.С. Расулова и соавт. указано, что «в Таджикистане за период 2016–2020 гг. также отмечен устойчивый рост заболеваемости РМЖ, при этом доля данной патологии составляет 13,1% среди всех злокачественных новообразований» [59, с. 558–564]. По данным А.Б. Мирзоевой, «заболеваемость РМЖ в Республике Таджикистан из года в год увеличивается и стабильно занимает первое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения» [41, с. 65–70].

Несмотря на прогресс в терапии, риск возврата болезни остается значимым [72, с. 128–146; 129]. Согласно данным Л.Ж. Султоновой и соавт., «у 9–17% больных развиваются локальные рецидивы в течение 10 лет». При этом риск возникновения повторных очагов тесно связан с биологическими особенностями новообразования и «от гистологической структуры опухоли зависят темпы ее роста, степень инвазивности и склонность к метастазированию, а также в значительной степени определяется и прогноз заболевания» [72, с. 128–146]. Выбор оптимальной стратегии лечения и оценка вероятности рецидива требуют комплексного анализа множества параметров. Как указывают Л.Ж. Султонова и соавт., «выбор метода лечения рака молочной железы определяется стадией заболевания, клинической формой опухоли, возрастом и общим состоянием больной, а также

дополнительными данными, которые характеризуют отдельные свойства опухоли и организма больной (гормональные, иммунные и другие)» [72, с. 128–146].

Ключевой проблемой, определяющей результаты лечения, является изменчивость характеристик опухоли. Согласно определению М.И. Глузмана и соавт., «гетерогенность опухоли представляет собой совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования» [16, с. 623–631]. Исследователи указывают, что «в ходе многочисленных исследований доказано, что эти характеристики могут меняться при прогрессировании заболевания и под действием лечения... вероятно, это происходит ввиду изначально высокой внутриопухолевой гетерогенности РМЖ и селективного отбора клона клеток» [17, с. 102–108]. По данным О.Н. Ганусевич и соавт., «дискордантность по рецепторному статусу достигает 60 %», при этом в их исследовании «дискордантность рецепторного статуса была выявлена у 8 (72,7 %) пациенток с рецидивной опухолью, чаще всего за счет утраты или снижения количества рецепторов прогестерона (PR)» [15, с. 51–55]. Как отмечает М.И. Глузмана и соавт., «самым частым изменением оказалась потеря прогестероновых рецепторов, которая наблюдалась в 76 % случаев... в 19 % наблюдалась потеря как рецепторов к прогестерону, так и к эстрогену, что привело к конверсии ИГХ подтипа в трижды негативный» [17, с. 102–108].

В этой связи проведение повторной диагностики становится обязательным стандартом [17, с. 102–108; 30, с. 19–26; 110, с. 426–436]. Как подчёркивает М.И. Глузмана и соавт., «все современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению РМЖ рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой ИГХ-статуса (экспрессия ЭР, ПР, рецепторов HER2 и Ki-67) при прогрессировании заболевания». Это принципиально меняет подход к ведению больных, так как «выполнение ребиопсии... позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение», а

«выявление дискордантности по результатам ИГХ-исследования привело к смене лечебной тактики в 48% случаев» [17, с. 102–108].

Таким образом, рецидив РМЖ остаётся главной причиной смертности и свидетельствует о резистентности опухоли. Неоднозначность данных о частоте и характере рецидивов, отсутствие единых алгоритмов и необходимость динамической оценки биологии опухоли требуют дальнейших исследований. В Республике Таджикистан лечение рецидивного РМЖ до сих пор проводится без определения молекулярного подтипа рецидива, что подтверждает актуальность и практическую значимость настоящей работы, направленной на улучшение результатов лечения данной категории пациенток.

Степень изученности научной проблемы. Несмотря на существенный прогресс в лечении РМЖ, рецидив заболевания остаётся значимой клинической проблемой [58, с. 35–40; 129]. По сведениям Л.Ж. Султоновой и соавт., «у 9–17% больных развиваются локальные рецидивы в течение 10 лет» [72, с. 128–146]. В Республике Таджикистан, как отмечают С.С. Расулов и соавт., «данная патология также имеет тенденцию к ежегодному росту и занимает первое место среди других злокачественных новообразований» [59, с. 558–564]. Современные подходы к терапии основываются на анализе биологических характеристик [21, с. 5–40; 66, с. 42–45; 77, с. 157–200]. К.В. Конышев и соавт. указывают, что «определение суррогатного биологического подтипа опухоли на основе результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования... играет существенную роль в выборе адекватной терапевтической тактики» [30, с. 19–26]. Согласно мнению Н.А. Алайчиева и соавт., «одну из основных проблем лечения РМЖ составляет высокий риск развития локорегионарных рецидивов» [3, с. 24–29]. В работе М.П. Мглинец и соавт. подчеркивается, что «персонализированный подход, основанный на молекулярных подтипах, генетическом профиле и клиническом ответе, должен стать основой стратегии лечения агрессивных форм рака молочной железы» [40, с. 78–82]. Однако оптимизация стратегии

лечения рецидива РМЖ, учитывающая феномен внутриопухолевой гетерогенности, динамику изменения биомаркеров и индивидуальные особенности пациентки, остаётся областью активных исследований и требует дальнейшего углублённого изучения [17, с. 102–108].

Действующие международные клинические рекомендации (NCCN, ESMO) предоставляют общие принципы выбора терапии рецидива РМЖ, но зачастую не учитывают в полной мере индивидуальные характеристики опухоли, предшествующее лечение и феномен конверсии рецепторов [110, с. 426–436; 131, с. 159–182]. Остаются дискуссионными и нерешёнными ключевые вопросы, касающиеся определения оптимальной последовательности применения различных методов лечения, включая химиотерапию, гормональную терапию, таргетную и лучевую терапию, в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, времени до развития рецидива и объёма поражения [21, с. 5–40; 72, с. 128–146].

Развитие резистентности к лечению остаётся серьёзным препятствием [16, с. 623–631; 17, с. 102–108; 67, с. 33–41; 69, с. 25–39]. Л.Ю. Владимирова и соавт. поясняют, что «причинами возникновения вторичной резистентности являются как мутация рецепторов к стероидным гормонам, так и активация новых сигнальных путей» [13, с. 46–51]. В этой связи В.Ф. Семиглазов и соавт. указывают на значимость новых классов препаратов: «Наиболее исследованы ингибиторы CDK 4/6 (палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб). Доказана их высокая эффективность при метастатических ER+ РМЖ» [67, с. 33–41]. Согласно анализу М.И. Глузмана и соавт., «риск прогрессирования статистически значимо повышается при наличии... признаков первичной... и вторичной гормонорезистентности» [16, с. 623–631]. В этой связи М.В. Макарова и соавт. отмечают, что в клинической практике «проводится поиск новых маркеров эффективности проводимой терапии и развития резистентности к определенным препаратам» [37, с. 1002–1013].

Активно изучается роль иммунотерапии в лечении рецидивов и метастазов РМЖ, особенно в контексте трижды негативного подтипа (ТНРМЖ) [10, с. 1–19; 152, с 810–821]. Как отмечают В.Ф. Семиглазов и соавт., «в исследовании Impassion-130 использование атезолизумаба... при метастатическом ТНРМЖ увеличило показатели 2-летней беспрогрессивной выживаемости (в группе с позитивным PDL1)». Кроме того, «количественная патоморфологическая оценка TILs приносит больше прогностической информации, чем степень злокачественности (G) при HER2+ и ТНРМЖ» [67, с. 33–41].

Оценка эффективности лечения рецидива РМЖ требует дальнейшего совершенствования и комплексного подхода. Д.Н. Стрункин и соавт. подчёркивает, что «ни один из клинических методов обследования, включая магнитно-резонансную томографию, не позволяет достоверно оценить степень патоморфологических изменений опухоли» [69, с. 25–39]. По мнению Л.Ж. Султоновой и соавт., «только комплексный подход к диагностике данной патологии с обязательным морфологическим исследованием позволит выработать адекватную лечебную тактику и улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения» [72, с. 128–146].

Несмотря на значительные усилия научного сообщества, оптимизация лечения рецидива РМЖ с учётом биологических свойств опухоли продолжает оставаться актуальной и многофакторной задачей. Данное исследование направлено на восполнение этого пробела путём комплексного анализа клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик первичной и рецидивной опухоли, оценки частоты и прогностического значения изменений статуса ключевых биомаркеров (РЭ, РП, HER2, Ki-67), а также обоснования клинической эффективности терапии, назначаемой на основе ИГХ-исследования рецидивного очага.

Связь исследований с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа выполнена в рамках реализации

инициативного научно-исследовательского проекта ГУ «РОНЦ» МЗиСЗН РТ – «Скрининг, диагностика и лечение рака молочной железы», а также Национальной программы «Профилактика и контроля онкологических заболеваний на 2025-2029 годы», а также с целью практического осуществления Постановления Правительства Республики Таджикистан от 03.12.2012 года за № 676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы». Также тема, цель, задачи и содержания диссертации соответствуют соответствующим разделам «Стратегия Республики Таджикистан в сферах науки, технологий и инноваций на период до 2030 года» (утвержденная постановлением Правительства Республики Таджикистан №263 от 30.06.2021 года), «Стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 года» (утвержденная постановлением Правительства Республики Таджикистан № 414 от 30 сентября 2021 года) и «Государственная программа научно-инновационного развития в Республике Таджикистан на 2023-2027 годы» (утвержденная постановлением Правительства Республики Таджикистан от 31 августа 2023 года, №417).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Улучшение результатов лечения рецидивов рака молочной железы в Республике Таджикистан на основе комплексного анализа клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик первичной и рецидивной опухоли.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик и молекулярных подтипов первичной опухоли у пациенток с рецидивом рака молочной железы и без рецидива для определения предикторов прогрессирования;
2. Оценить частоту и характер изменений статуса ключевых биомаркеров (рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2, индекса Ki-67) и молекулярного подтипа между первичной опухолью и рецидивным или метастатическим очагом;
3. Проанализировать влияние выявленных различий в статусе биомаркеров между первичной и рецидивной опухолью на прогноз заболевания;
4. Оценить эффективность различных схем терапии рака молочной железы в зависимости от иммуногистохимического статуса рецидивного очага.

Объект исследования. Объектом исследования послужили медицинская документация и клинические данные 208 пациенток с инвазивным РМЖ, находившихся на обследовании и лечении в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ в период 2017–2025 гг. Основную группу составили 104 пациентки с верифицированным рецидивом заболевания, контрольную группу – 104 пациентки без признаков рецидива при минимальном сроке наблюдения пять лет. В проспективную подгруппу для анализа динамики биомаркеров включены 42 пациентки с рецидивом, которым была выполнена биопсия рецидивного либо метастатического очага с полным ИГХ-исследованием.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись клинические (возраст, менструальный статус, стадия заболевания, локализация опухоли) и молекулярно-биологические (ИГХ-профиль, степень дифференцировки, молекулярный подтип) характеристики первичной и рецидивной опухоли, их взаимосвязь с течением заболевания, а также непосредственные и ближайшие отдалённые результаты терапии, назначенной с учётом актуального рецепторного статуса рецидивного очага.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан в рамках проведённого исследования изучена молекулярно-биологическая структура рецидивов рака молочной железы. Установлена зависимость рецидива опухоли от стадии и агрессивности её молекулярного подтипа, при которой развитие рецидива достоверно связано с исходной распространённостью опухолевого процесса, низкой степенью гистологической дифференцировки и агрессивными молекулярными подтипами первичной опухоли – люминальным В HER2-негативным и трижды негативным раком. Показано, что менопауза и молодой возраст ассоциированы с сокращением безрецидивного интервала.

На основании проспективного анализа 42 пациенток установлена клинически значимая частота несоответствия ключевых биомаркеров между первичной и рецидивной опухолью, составившая 23,8%. Наибольшая дискордантность зарегистрирована для рецептора прогестерона ($\kappa=0,377$) и HER2 ($\kappa=0,152$). Потеря гормональных рецепторов и приобретение HER2-позитивности являются независимыми прогностическими факторами, при котором наихудшая медиана безрецидивной выживаемости (15 мес.) наблюдалась при стабильно высокой экспрессии Ki-67, тогда как конверсия HER2-статуса с негативного на позитивный ассоциировалась с максимальной медианой (38 мес.). Выявлено стабилизирующее влияние предшествующей гормональной терапии на рецепторный статус опухоли, в то время как таргетная терапия сопровождалась тенденцией к повышению риска

изменения HER2-статуса, что отражает механизмы развития приобретённой резистентности.

На основании полученных данных разработан и внедрён в практику тактика ведения пациенток с рецидивами РМЖ, основанная на обязательной ребиопсии метастатического очага и назначении системной терапии с учётом актуального ИГХ-профиля опухоли. Доказано, что данный диагностико-терапевтический подход позволяет достоверно повысить частоту объективного ответа (с 32,3% до 47,6%) и медиану выживаемости без прогрессирования (с 6,5 до 10,2 месяцев).

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость работы заключается в её вкладе в развитие онкологии и углублении знаний о биологии РМЖ. Полученные данные подтверждают теорию опухолевой гетерогенности, демонстрируя динамическое изменение биологических свойств опухоли в процессе прогрессирования и под влиянием терапии. Это доказывает гипотезу о том, что рецидив вызван селекцией резистентных клонов, что меняет подходы к лечению. Выявленные изменения ключевых биомаркеров, включая утрату гормональных рецепторов и изменение статуса HER2, раскрывают молекулярные механизмы приобретённой резистентности.

Научно-практическая значимость заключается в возможности применения результатов для совершенствования медицинской помощи. Разработанная тактика ведения, основанная на обязательной ребиопсии рецидивного очага, позволяет перейти к персонализированному лечению, учитывающему биологический профиль опухоли на момент прогрессирования. Доказанное улучшение эффективности терапии и выживаемости является основанием для пересмотра клинических протоколов. Такой подход способствует не только повышению качества помощи, но и оптимизации использования ресурсов здравоохранения. Работа также имеет учебно-методическое значение, поскольку её материалы могут быть использованы для подготовки специалистов и распространения

современных знаний о биологии рака и принципах персонализированной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что рецидивы РМЖ характеризуются выраженной клинико-биологической гетерогенностью и развиваются преимущественно у пациенток с изначально диагностированными распространёнными стадиями заболевания (III–IV), низкой степенью дифференцировки опухоли (G3) и агрессивными молекулярными подтипами (люминальный В HER2-негативный и трижды негативный рак).

2. Выявлено, что при прогрессировании РМЖ у 23,8% пациенток происходит изменение молекулярного подтипа опухоли, что проявляется различиями в статусе ключевых биомаркеров (рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2, Ki-67) между первичной опухолью и рецидивным очагом и является независимым прогностическим фактором, определяющим течение заболевания.

3. Доказано, что стратегия лечения, основанная на результатах иммуногистохимического исследования рецидивного очага, а не на данных первичной опухоли, является клинически оправданной и позволяет достоверно повысить эффективность терапии (частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования) за счёт точного подбора препаратов химио-, таргетной и гормональной терапии.

Степень достоверности результатов Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативностью выборки и достаточным объёмом клинического материала. Информационная база включает анализ первичной медицинской документации (амбулаторные карты, протоколы гистологических и ИГХ-исследований, информированные согласия), а также протоколы инструментальных и лабораторных методов обследования, зафиксированные в журналах регистрации и электронных базах данных. Все материалы подвергнуты тщательной методологической и статистической обработке с использованием современных методов анализа. Научные

положения, выводы и практические рекомендации базируются на обоснованном дизайне исследования, широте первичного материала и комплексном количественном и качественном анализе результатов. Основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации для представления материалов диссертационных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Настоящая диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте РТ по специальности 3.1.12. Онкология: подпункт 3.1. Биология опухолевого роста; подпункт 3.5 Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, иммунологических, патоморфологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических, молекулярно-биологических, генетических, цитофлуориметрических, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования; дифференциальная диагностика опухолевой и неопухолевой природы заболеваний; (диагностика опухолей); подпункт 3.6. Лечение опухолей в клинике (комбинированное и комплексное лечение злокачественных новообразований).

Личный вклад соискателя учёной степени. Автором самостоятельно выбрано научное направление, проведён анализ литературных данных по исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, а также пути их достижения. Клиническое и инструментальное обследование пациентов, заполнение специально разработанных учётных форм и клинических карт выполнены лично автором. Оценка и интерпретация результатов лабораторных, инструментальных, морфологических (гистологических) и ИГХ-методов исследования проводились с участием врачей соответствующих подразделений ГУ

«РОНЦ». Обсуждение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций осуществлялись совместно с научным руководителем.

Апробация и реализации результатов диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (2022–2025 гг.), на XIV съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Душанбе, 2024 г.), на Евразийском онкологическом форуме «Достижения науки для современной онкологии» (Ташкент, 2025 г.), а также на саммите по женскому здоровью Китая (Синьцзян) – Центральной Азии (Урумчи, Китай, 2025 г.), а также на XV съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Душанбе, 2026 г.). Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (протокол №1, 16.03.2026г.).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную практику ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Республики Таджикистан и Российской Федерации.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации представлена в традиционном стиле и изложена на 153 страницах. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы, посвященные результатам собственных исследований, и глава обзор результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. В список используемой литературы включены 172 источника, из них 84 отечественных и 88 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами.

ГЛАВА 1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЦИДИВ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В СВЕТЕ МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Некоторые эпидемиологические аспекты и факторы риска развития рака молочной железы

РМЖ признан наиболее распространённым онкологическим заболеванием во всём мире и остаётся ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ делает его серьёзной проблемой общественного здравоохранения в глобальном масштабе [108, с 477–495]. По оценкам, в 2020 году было зарегистрировано 2,3 миллиона новых случаев и 685 000 летальных исходов, а к 2070 году ожидается увеличение числа случаев до 4,4 миллиона. Аналогичным образом прогнозируется рост смертности от РМЖ более чем на 50% – с 685 000 в 2020 году до 1 миллиона в 2040 году [158, с 209–249]. В 2022 году на это заболевание приходилось около 3 миллионов новых случаев во всем мире, что составляло примерно 13% всех диагнозов рака. За тот же период оно привело к более чем 600 000 смертей [108, с 477–495]. Среди женщин на РМЖ приходилось примерно 24,5% всех случаев рака и 15,5% смертей от рака, что позволяет ему занимать первое место по показателям заболеваемости и смертности в большинстве стран мира по данным на 2020 год [1, с. 198–204; 158, с 209–249]. В частности, РМЖ составляет до 25% всех злокачественных новообразований у женщин при общем уровне заболеваемости около 50 на 100 000 человек. Однако этот уровень варьируется в широких пределах – от 27/100 000 в регионах Центрально-Восточной Азии и Африки до 85–94/100 000 в Австралии, Северной Америке и Западной Европе [1, с. 198–204; 87, с 15–23].

В Республике Таджикистан РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости [41, с. 65–70; 57, с. 52–55; 59, с. 558–564]. В работе С.С. Расулова и Ш.А. Васихова указано, что «данная патология также имеет

тенденцию к ежегодному росту и занимает первое место среди других злокачественных новообразований» [59, с. 558–564]. Анализ динамики за последние годы показал, что «ежегодный прирост заболеваемости РМЖ в Республике Таджикистан составляет 1,0-1,1 раза». При этом «наиболее часто РМЖ выявляется у лиц репродуктивного и трудоспособного возраста от 35 до 64 лет, что составило 77,6%. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возраст 45–54 года, что составило 29,4%» [57, с. 52–55].

Рост показателей заболеваемости сопровождается существенным прогрессом в диагностике и выживаемости [1, с. 198–204; 26, с. 14–20; 158, с. 209–249]. Согласно данным ВОЗ, стандартизированная по возрасту смертность от рака молочной железы в странах с высоким уровнем дохода сократилась примерно на 40% за период от 1980-х гг. до 2020 г., а в странах, где удалось достичь снижения смертности, ежегодное уменьшение показателя составляет 2–4% [158, с. 209–249]. Широкое использование маммографического скрининга способствует более раннему выявлению опухолей, обнаружению опухолей меньшего размера и снижению вероятности метастазирования, что в целом улучшает исходы лечения [81, с. 167–174]. По данным Американского онкологического сообщества, 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ увеличилась относительно 1960 г. с 63% до 90% к настоящему времени [158, с. 209–249]. В Республике Таджикистан также наблюдается положительная динамика и по итогам 2022–2023 гг. смертность от РМЖ уменьшилась на 0,8–0,9 раз в сравнении с предыдущими годами, о чём свидетельствуют отчёты по заболеваемости и смертности за 2016–2023 гг. Одновременно в республике отмечается тенденция к «омоложению» РМЖ и повышение доли ранних стадий; в I–II стадии выявляются 63–75,3% случаев, в III стадии – 10,3–20,9%, в IV стадии – 10,3–17,6% [57, с. 52–55].

Что касается факторов риска РМЖ, некоторые из них были признаны особенно значимыми. Согласно данным Д.Н. Стрункина и соавт., «существуют факторы риска, которые принято делить на немодифицируемые

и модифицируемые. К 1-й группе относятся возраст женщины и генетическая предрасположенность... К модифицируемым факторам риска относят образ жизни, питание, употребление алкоголя, ожирение» [69, с. 25–39]. Как дополняет А.Б. Шертаева, «некоторые факторы риска рака молочной железы являются некорректируемыми, поэтому образ жизни пациента не может изменить силы фактора... Другая группа факторов риска потенциально корректируема... так как эти факторы могут изменяться в результате личного выбора образа жизни» [81, с. 167–174].

Возраст признаётся одним из наиболее значимых немодифицируемых параметров [68, с. 38–41; 78, с. 68–74; 81, с. 167–174]. По сведениям И.С. Францужовой, «одним из ведущих факторов риска возникновения рака молочной железы является возраст. Основной рост заболеваемости приходится на возраст от 50 до 64 лет» [78, с. 68–74]. Ряд авторов также указывают, что наиболее подвержены риску заболевания РМЖ женщины в постменопаузальном периоде, при этом наблюдается ежегодное увеличение удельного веса пациенток старше 70 лет [78, с. 68–74; 81, с. 167–174].

Генетическая предрасположенность и расовая принадлежность существенно влияют на вероятность развития заболевания [18, с. 51–62; 50, с. 15–23; 78, с. 68–74; 81, с. 167–174]. В работе И.С. Францужовой подчеркивается, что «расовая принадлежность и возраст являлись ведущими факторами риска смертности от рака молочной железы. Таким образом, расовые различия составляли приблизительно 75% в отношении выживаемости пациентов» [78, с. 68–74]. Относительно молекулярных нарушений А.Б. Шертаева и соавт. указывают, что «мутации в двух генах с высокой пенетрантностью, BRCA1 и BRCA2, составляют большую часть наследственного рака груди и около 5–10% всех случаев... Было обнаружено, что мутации в ряде других генов, включая PTEN, TP53, STK11, CDH1 и PALB2, увеличивают риск развития молочной железы» [81, с. 167–174].

Среди модифицируемых факторов риска особое значение имеют ожирение, длительное применение заместительной гормональной терапии

(включая оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию в постменопаузе) и чрезмерное употребление алкоголя, особенно среди женщин в возрасте 55 лет и старше [18, с. 51–62; 50, с. 15–23; 98, с. 379–387]. Эти факторы ассоциированы с повышенным риском развития метастатического РМЖ [8, с. 40–51; 78, с. 68–74; 81, с. 167–174]. Как описывает И.С. Французова, «избыточный вес являлся фактором риска заболеваемости только в постклимактерическом периоде, смертности – во всех возрастных группах». При этом «высокий уровень физической активности связан с более низким риском развития рецидивов и смертности от рака молочной железы» [78, с. 68–74].

Глобальная и региональная эпидемиология РМЖ характеризуется устойчивым ростом заболеваемости при одновременном улучшении выживаемости, что в значительной мере обусловлено внедрением программ скрининга и развитием современных лечебных подходов. Тем не менее сохраняются существенные диспропорции, связанные с социально-экономическим положением, расовой принадлежностью и доступностью медицинской помощи, что требует разработки целевых программ и укрепления систем здравоохранения. Многофакторный характер факторов риска, включающий немодифицируемые и модифицируемые компоненты, обосновывает необходимость персонализированных стратегий профилактики и ранней диагностики.

1.2. Молекулярные подтипы рака молочной железы и их клиническое значение

РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей, которые классифицируются в соответствии с различной экспрессией генов, определяющих статус гормональных рецепторов, и их паттернами [125]. Согласно данным И.Н. Марчук, «рак молочной железы – неоднородная группа опухолей, которые отличаются по морфологии, клиническому течению и чувствительности к лечению» [39, с. 58–64]. Фенотипическое разнообразие клеток опухолевой паренхимы и его связь с возможностью

рецидива подчёркивается и другими авторами [11, с. 55–59]. При этом Д.В. Калинин отмечает, что в практике «помимо определения гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли, клинически значимо... определение молекулярно-генетического подтипа РМЖ с использованием суррогатных ИГХ-маркеров» [26, с. 14–20].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит этот рак на множество гистопатологических типов [159, с. 181–185]. Как подчёркивается в практических рекомендациях, «заключительные клинический и патоморфологический диагнозы устанавливаются в соответствии с действующими классификациями ВОЗ и TNM после изучения всех удаленных тканей» [77, с. 157–200]. В зависимости от клеточной морфологии, паттернов роста и архитектоники выделяют до 21 типа РМЖ. Ранние формы, такие как протоковая карцинома *in situ* и дольковая карцинома *in situ*, диагностируются относительно редко, за исключением отдельных случаев, и имеют благоприятный прогноз [123, с. 1–7].

Гистологическая структура опухоли во многом определяет её агрессивность [34, с. 671–685; 84, с. 14–18]. Э.Б. Эрдынеева и соавт. указывают, что «наиболее часто (до 80%) встречается инвазивный протоковый рак, который... склонен к частым рецидивам и метастазированию» [84, с. 14–18]. Инвазивная лобулярная карцинома составляет около 10–15% случаев РМЖ. Менее частыми типами являются воспалительный рак, муцинозная карцинома, тубулярная карцинома, метапластическая карцинома и болезнь Педжета молочной железы и эти формы встречаются с разной частотой и имеют переменные исходы [102, с. 805–813; 150]. Другие гистологические подтипы составляют менее 1% случаев инвазивного РМЖ [14, с. 35–39]. В работе Л.Ж. Султоновой и соавт. указано, что «другие гистологические типы рака молочной железы, такие как медулярный, слизистый, плоскоклеточный, апокриновый рак и рак Педжета... составили 5,0% и средний срок появления рецидива был $37,9 \pm 11,6$

месяцев, т.е. отмечается более индолентное течение данных форм» [72, с. 128–146].

Современные методы диагностики, включая комплексную лучевую визуализацию и ИГХ исследование, позволяют не только верифицировать гистологический тип опухоли, но и достоверно определить её молекулярный профиль [43, с. 88–96; 45, с. 82–87; 171, с. 46–51]. Последовательное совершенствование диагностических подходов обеспечивает более раннее выявление заболеваний и корректную стратификацию риска [4, с. 55–60; 47, с. 90–98]. Значение биомаркеров для прогнозирования послеоперационных рецидивов и отдалённых метастазов остаётся ключевым и имеет существенное практическое значение при формировании адъювантных терапевтических стратегий [4, с. 55–60; 29, с. 149–159; 42, с. 32–35; 80, с. 239–244].

На основании профиля экспрессии генов выделяют основные молекулярные подтипы заболевания [73, с. 27–38; 171, с. 46–51]. Как указывают М.В. Макарова и соавт., комплексный анализ «подтвердил существование четырех основных подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и базальноподобный» [37, с. 1002–1013]. Согласно определению И.М. Тележниковой и соавт., в рамках данной классификации выделяют «люминальный РМЖ с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов, который, в свою очередь, делится на подтипы А и В (с низкой и высокой пролиферацией соответственно), HER2-позитивный (с высокой экспрессией HER2) и тройной негативный, или базальноподобный» [73, с. 27–38].

Эти различные молекулярные подтипы имеют существенные различия в клинических особенностях течения заболевания и прогнозе [2, с. 326–332; 40, с. 78–82; 125; 139, с. 409–424]. Согласно выводам М.П. Мглинец и соавт., «прогностически неблагоприятные типы рака молочной железы – тройной негативный, Her2/neu-позитивный и люминальный В Her2/neu-позитивный характеризуются агрессивным течением и высоким риском рецидива» [40, с.

78–82]. Люминальный РМЖ является наиболее распространённым и в частности, как указывает М.Н. Лунькова и соавт., «люминальный А подтип рака молочной железы (РМЖ) встречается в 30–45 % всех случаев заболеваемости РМЖ» [36, с. 22–29]. Данный вариант традиционно считается наиболее благоприятным. В работе И.М. Тележниковой и соавт. подчёркивается, что классификация разделяет «люминальный РМЖ... на подтипы А и В (с низкой и высокой пролиферацией соответственно)» [73, с. 27–38]. Люминальный А характеризуется высоким уровнем экспрессии генов гормональных рецепторов и низкой пролиферативной активностью. Как отмечают М.В. Макарова и соавт., «люминальный А подтип имеет экспрессию ER и/или PR и уровень Ki-67 < 14 %, люминальный В подтип характеризуется экспрессией ER и/или PR и уровнем Ki-67 ≥ 14 %» [37, с. 1002–1013]. В отличие от люминального А, подтип В может быть как HER2-положительным, так и отрицательным. При этом люминальный В-тип отличается повышенной агрессивностью и согласно исследованию М.И. Глузмана и соавт., «риски прогрессирования заболевания для люминального В... были в 1,44 раза выше, по сравнению с таковыми для люминального А» [16, с. 623–631]. Различия в клинических исходах между HER2-негативным и HER2-позитивным люминальным В раком также подтверждены в литературе [121].

Основное клиническое значение рецепторов гормонов заключается в выборе тактики адъювантной терапии. По мнению И.Е. Седакова и соавт., адъювантная терапия предусматривает «назначение оптимальных схем химиотерапии и или гормонотерапии на основании оценки... гормональной чувствительности опухоли с целью профилактики развития рецидивов» [64, с. 111–119]. Рецепторы гормонов имеют не только прогностическую, но и предиктивную ценность и как поясняет М.В. Родионова и соавт., «ПР служат индикатором функционально не поврежденного пути ядерного ЭР и помогают предсказать, какие пациенты будут отвечать на гормональную терапию» [61, с. 70–80]. В контексте ранней стадии заболевания

люминальный В демонстрирует худшие результаты по сравнению с люминальным А. В обзоре Е.А. Рассказовой и соавт. отмечено, что «люминальный тип А имел самую высокую 10-летнюю выживаемость, за ним следовали тип В и В HER2 позитивный», в то время как «частота рецидивов для опухолей люминального типа А и В была изначально низкой, но оставалась постоянной даже после 10 лет наблюдения» [54, с. 267–272]. Оценив частоту неудач лечения, в клинической практике «наиболее часто прогрессирование выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом» [16, с. 623–631; 64, с. 111–119].

Белок Ki-67 служит важным биомаркером для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток, учитывая его участие в клеточном делении [21, с. 5–40; 25, с. 283–292; 70, с. 357–366; 73, с. 27–38]. Как отмечает И.М. Тележникова и соавт., «одним из наиболее исследованных маркеров пролиферации является антиген Ki67... Данный белок активен во все фазы клеточного цикла (G1, S, G2, M), кроме G0... что делает его удобным для оценки пролиферации и одним из ключевых маркеров» [73, с. 27–38]. Хотя общепринятой точки отсечения не существует, согласно Л.Г. Жуковой и соавт., при уровне медианы в 20% значение «показателя, равное $\leq 10\%$, следует расценивать как однозначно низкое, а $\geq 30\%$ – как однозначно высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30 % при решении вопроса о тактике лечения следует учитывать другие, клиничко-морфологические факторы прогноза» [21, с. 5–40]. В работе И.М. Тележниковой и соавт. также уточняется, что «верхней границей индекса Ki67 для люминального типа А является 20 %, нижней границей для типа В – 30 %» [73, с. 27–38]. В исследовании Viale G. и др. подтверждена прогностическая ценность Ki-67: более высокие значения коррелируют с худшим прогнозом [163, с. 451–458].

Примерно 15–20% случаев РМЖ характеризуются амплификацией и/или сверхэкспрессией HER2 [162, с. 495–525; 170]. А.А. Шурпач и соавт. указывают, что «HER-2 является членом семейства HER (EGFR/HER-1, HER-2, HER-3, HER-4) трансмембранных рецепторов с тирозинкиназой

активностью» [82, с. 238–249]. Данный маркер играет важную роль в патогенезе, так как «амплификация гена HER-2 при раке молочной железы связана с повышенной пролиферацией, подвижностью клеток, инвазивностью опухолей, более быстрым развитием регионарных и отдаленных метастазов, ускоренным ангиогенезом и снижением апоптоза» [82, с. 238–249]. Обычно HER2-положительный подтип характеризуется агрессивным течением и по данным С.С. Расулова и соавт., «HER2/neu позитивный статус опухоли установлен в 28,8% случаев», при этом «высокая пролиферация Ki-67 – прямое показание к назначению химиотерапевтического лечения» [59, с. 558–564]. Диагностика статуса HER2 является обязательной и как отмечают Д.В. Калинин и соавт., «позитивный статус HER2 оценивается в баллах с учетом пограничного значения 10% окрашенных клеток... Для неопределенного HER2-статуса (2+) по ИГХ-исследованию статуса требуется проведение дополнительного исследования методом гибридизации *in situ*» [26, с. 14–20]. К.В. Конышев и соавт. подтверждают, что в таких случаях «материал первичной опухоли в случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu исследовался методом усиленной серебром гибридизации *in situ* (SISH) для оценки амплификации гена HER2» [31, с. 322–329].

Клиническая ценность тестирования HER2 заключается в подборе терапии [66, с. 42–45; 83, с. 37–44; 130; 168, с. 193–209]. Д.В. Калинин и соавт. подчеркивают, что «для определения чувствительности к различным вариантам таргетной терапии оценивается наличие гиперэкспрессии белка HER2/neu ИГХ-методом и/или амплификации гена HER2 методом гибридизации *in situ*» [26, с. 14–20]. По данным В.Ф. Семиглазова и соавт., «в настоящее время применение анти-HER2 таргетного препарата трастузумаба признано стандартом лечения таких больных» [66, с. 42–45]. Сверхэкспрессия HER2 ассоциирована с развитием резистентности к некоторым химиопрепаратам (например, паклитакселу) и с повышенной агрессивностью опухолей [112, с. 518–523]. Хотя выявление HER2 имеет

прогностическое значение (более высокие показатели рецидивов и смертности при отсутствии адъювантной терапии), его самостоятельная клиническая значимость остаётся предметом дискуссий – особенно в эпоху широкого применения HER2-направленных препаратов [127; 133].

HER2-положительный РМЖ демонстрирует значительную межопухолевую гетерогенность [31, с. 322–329; 125; 166, с. 757–772]. Как поясняют Д.Н. Стрункин и соавт., «среди HER2-положительного РМЖ в 60 % случаев опухоль гормоноположительная (ER+ и / или PR+, HER2+), в 40 % случаев эстрогеновые и прогестероновые рецепторы отсутствуют (ER–, PR–, HER2+)» [69, с. 25–39]. Опухоли, обогащенные HER2, как правило, хорошо отвечают на анти-HER2 терапию, что потенциально снижает потребность в интенсивной химиотерапии в отдельных случаях. Однако опухоли с «низким уровнем экспрессии HER2» (ИГХ 1+ или 2+/FISH-негативный) демонстрируют худший ответ на стандартную анти-HER2 терапию, что побуждает к изучению альтернативных стратегий, таких как конъюгаты антител с цитотоксическими агентами и иммунотерапия [127; 168, с 193–209]. По сведениям А.А. Шурпач и соавт., даже «низкоуровневая сверхэкспрессия HER2/neu была идентифицирована в биоптатах доброкачественных заболеваний молочной железы и связана с более высоким риском последующего инвазивного РМЖ» [82, с. 238–249].

Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ), характеризующийся отсутствием экспрессии РЭ, РП и HER2, представляет собой одну из наиболее агрессивных форм заболевания [53, с. 29–36; 86; 169]. Согласно данным В.Н. Павлова и соавт., ТНРМЖ «составляет от 10 до 20 % всех случаев рака молочной железы» [49, с. 139–148]. Заболевание непропорционально часто поражает молодых женщин в перименопаузе, поэтому молодой возраст является значимым фактором риска. У женщин в возрасте до 40 лет чаще диагностируется ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами [5, с. 23–27; 28, с. 17–26]. Помимо возраста, ТНРМЖ демонстрирует выраженные этнические различия. Как указывают Н.Э. Атаханова и соавт.,

«эпидемиологические исследования показывают более высокую распространенность данного типа среди молодых женщин и лиц африканского происхождения» [5, с. 23–27]. Генетика также играет ключевую роль и в исследовании Н.В. Павловой и соавт. отмечено, что «80 % BRCA1-ассоциированных карцином относятся к ТНРМЖ с преобладанием базального фенотипа» [51, с. 50–62].

Учитывая агрессивное биологическое поведение ТНРМЖ, разработка биомаркеров имеет важное значение для персонализации медицины [52, с. 70–78; 96; 119, с. 265–274]. В работе Д.Ф. Нарзиевой и соавт. указано, что «опухоль-инфильтрирующие лимфоциты были продемонстрированы как прогностический и предсказательный маркер отклика на лечение у пациентов с тройным негативным раком молочной железы» [44, с. 352–366]. Важным показателем также является статус PD-L1 и по данным В.Н. Павлова и соавт., «высокая экспрессия PD-L1 в опухолях TNBC ассоциируется с более агрессивным течением и худшим прогнозом» [49, с. 139–148]. Для выбора стратегии лечения крайне важно определение чувствительности к препаратам и как Н.Э. Атаханова и соавт. отмечают, что «химиотерапия на основе платины, по-видимому, увеличивает частоту pCR у пациентов с ТНРМЖ», особенно при наличии мутаций BRCA [5, с. 23–27].

Таким образом, прогноз РМЖ в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент диагностики и статуса гормональных рецепторов [71, с. 593–603; 96; 100; 120]. Ранний РМЖ (стадии 0 и I) обычно имеет благоприятный прогноз, а 5-летняя выживаемость приближается к 100%. На более высоких стадиях этот показатель снижается и для стадий II, III и IV он составляет примерно 93%, 72% и 22% соответственно [55, с. 58–62; 56, с. 526–532; 63, с. 50–56; 69, с. 25–39; 120]. По данным Д.Н. Стрункина и соавт., «II стадия РМЖ лечится успешно, и 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет 75–90 %, тогда как IV стадия имеет плохой прогноз, и 5-летняя выживаемость таких больных составляет 0–10 %. Для III стадии заболевания 5-летняя выживаемость пациентов составляет 10–50 %» [69, с.

25–39]. Пятилетняя выживаемость является наивысшей для случаев, положительных по РЭ и РП, и самой низкой для РЭ-отрицательных и РП-отрицательных опухолей на всех стадиях РМЖ [96; 99, с. 2501–2510; 120; 156, с 17–48].

1.3. Рецидивы рака молочной железы с учётом молекулярно-биологических характеристик

За последнее десятилетие биология опухоли стала одной из самых значимых детерминант риска рецидива и метастазирования РМЖ [16, с. 623–631; 37, с. 1002–1013; 40, с. 78–82; 69, с. 25–39; 157, с 70–75]. Согласно данным М.В. Макаровой и соавт., «за последние два десятилетия научные стратегии по профилактике, диагностике и лечению РМЖ радикально сместились с подходов, основанных на гистологии, на подходы, использующие молекулярно-генетическую и иммуногистохимическую информацию» [37, с. 1002–1013]. Молекулярное профилирование опухолей, включая мультигенное тестирование, позволяет более точно стратифицировать риск рецидива [36, с. 22–29; 37, с. 1002–1013; 75, с. 61–73; 166, с. 757–772; 167]. В работе М.П. Мглинец и соавт. подчеркивается, что именно «молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы позволяют уточнить биологическую гетерогенность этих форм и определить лекарственные мишени» [40, с. 78–82]. Молекулярное профилирование опухолей, включая использование мультигенных панелей, позволяет значительно точнее определять вероятность возврата болезни. Как указывает М.Н. Лунькова и соавт., «для преодоления ограничений традиционных факторов разработаны инструменты стратификации риска, такие как генетические панели... используемые для оценки риска рецидива при гормонозависимых HER отрицательных формах рака молочной железы» [36, с. 22–29]. По мнению Е.А. Гутковской, поиск новых маркеров критически важен, так как «для каждой опухоли молочной железы характерен свой специфический молекулярный профиль, который изменяется по мере прогрессирования заболевания», что делает необходимым «поиск

клинических, морфологических и молекулярно-генетических маркеров для определения прогноза течения заболевания, что важно для индивидуализации тактики лечения» [19, с. 370–379]. Достижения в понимании молекулярно-генетических механизмов и новые терапевтические возможности также способствуют совершенствованию прогнозирования [48, с. 575–589; 165, с. 345–352; 166, с. 757–772].

1.3.1. Клинико-патологические факторы риска и особенности рецидивирования

Тип и характер рецидива тесно связаны с молекулярным подтипом [97, с. 841–852; 125]. Опухоли, отрицательные по гормональным рецепторам, несут более высокий риск как местно-регионарного, так и отдаленного рецидива по сравнению с люминальными подтипами, для которых характерно более позднее развитие резистентности. Схожим образом, HER2-положительный рак без таргетной терапии ассоциирован с более агрессивным течением, включая ранние рецидивы [97, с. 841–852; 125; 150]. Согласно выводам С.С. Расулова и соавт., «риск рецидивов РМЖ при HER2/neu положительном раке повышается двукратно (21,9%), а у пациенток с HER2/neu отрицательным – риск рецидива составляет лишь 9,9%» [59, с. 558–564].

В крупных рандомизированных исследованиях было показано, что у больных РМЖ с позитивным статусом рецепторов эстрогена и прогестерона риск местного рецидива был снижен на 53% по сравнению с опухолями, негативными по обоим рецепторам [120; 148, с. 5–17; 164, с. 84–96]. В то же время HER2-положительные опухоли проявляют резистентность к некоторым режимам химиотерапии, что до эры таргетной терапии приводило к снижению выживаемости [112, с. 518–523; 162, с. 495–525]. Согласно выводам С.С. Расулова и соавт., «риск рецидивов РМЖ при HER2/neu положительном раке повышается двукратно (21,9%), а у пациенток с HER2/neu отрицательным – риск рецидива составляет лишь 9,9%» [59, с. 558–564]. Агрессивным течением характеризуется и трижды негативный

РМЖ, который чаще встречается у пациенток молодого возраста и ассоциирован с высоким риском рецидива в ранние сроки [86]. Как отмечают Н.Э. Атаханова и соавт., «для ТНРМЖ типичны агрессивное течение, высокий риск рецидива в течение первых 3 лет после лечения, а также быстрое метастазирование и снижение продолжительности жизни» [5, с. 23–27]. В исследовании А.В. Зюзюкиной и соавт. подчеркивается, что «трижды негативный РМЖ и Her2+ также чаще встречаются у молодых пациенток по сравнению с общей популяцией» [24, с. 14–20].

Носительство герминальных мутаций в генах BRCA1/2 не только повышает пожизненный риск развития РМЖ, но и увеличивает частоту рецидивов. У носителей мутации BRCA1 риск развития контралатерального РМЖ достигает 64%, а кумулятивный риск развития РМЖ к 80 годам составляет 72%. Для носителей мутации BRCA2 кумулятивный риск развития РМЖ колеблется от 45% до 57% к возрасту 70 лет, а риск развития РЯ варьирует от 11% до 18%. Пациенты с РМЖ, носители патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2, имеют повышенный риск вторичного рака [85, с 651–661; 126, с 2402–2416]. В работе М.М. Цыганова и соавт. также отмечено, что «носительство мутации ассоциировалось с худшим прогнозом заболевания... возникновение реверсивных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в опухоли после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) у пациентов с РМЖ сопряжено с плохим ответом на химиотерапию, развитием ранних рецидивов и смертью» [79, с. 55–60]. По данным А.Д. Зикиряходжаева и соавт., «одни ученые связывают высокую частоту местных рецидивов РМЖ с носительством мутаций в генах BRCA1 и BRCA2» [23, с. 5–10]. При этом риск развития повторных очагов может зависеть от характера роста опухоли и в обзоре Е.А. Рассказовой и соавт. указано, что «мультифокальный и мультицентричный рак чаще возникал в раннем возрасте и что поражение лимфатических узлов было выше» [54, с. 267–272].

1.3.2. Феномен дискордантности биомаркеров между первичной и рецидивной опухолью

Молекулярные свойства РМЖ не статичны и претерпевают существенные изменения в процессе прогрессирования заболевания. Согласно выводам М.И. Глузмана и Е.А. Чистяковой, «в ходе многочисленных исследований доказано, что эти характеристики могут меняться при прогрессировании заболевания и под действием лечения... Вероятно, это происходит ввиду изначально высокой внутриопухолевой гетерогенности РМЖ и селективного отбора клона клеток, устойчивых к назначенному лечению» [17, с. 102–108]. Это проявляется феноменом дискордантности, клиническая значимость которого, по мнению К.В. Конышева и С.В. Сазонова, заключается в том, что «дискордантность статуса каждого из биомаркеров в клетках первичной опухоли и метастазов... может приводить к неполному ответу опухоли на терапию, назначенную на основании результатов исследования первичной опухоли» [30, с. 19–26]. Согласно крупным мета-анализам и обзорам, частота дискордантности для рецептора эстрогена составляет 15–40% (чаще потеря экспрессии), для рецептора прогестерона – 25–45%, для HER2 – 5–20%, а для Ki-67 – 20–50% [30, с. 19–26; 32, с. 716–725; 115; 140; 153, с 373–382; 154, с 90–98].

В проспективном многоцентровом исследовании Satishkumar М. и соавт., охватившем 110 пациенток, частота дискордантности для РЭ составила 26,4%, для РП – 19,2%, для HER2 – 16,6%, а для Ki-67 – 49,1%. При этом максимальная частота изменений ER/PR была характерна для метастазов в лёгких (61,1%) и печени (50%), что указывает на влияние микроокружения метастатических очагов [149, с 72–80]. В крупном китайском ретроспективном анализе 75 парных образцов частота дискордантности для РЭ, РП, HER2 и Ki-67 составила 9,3%, 14,7%, 14,7% и 21,5% соответственно. Наиболее часто наблюдалась потеря экспрессии РЭ (9,3% случаев), потеря экспрессии РП (14,7%), потеря/приобретение HER2-статуса (14,7%) и значительное изменение уровня Ki-67 (21,5%).

Дискордантность была более выражена при рецидивных очагах по сравнению с метастатическими поражениями [140].

Особого внимания заслуживают трансформации молекулярных подтипов. Исследование М.И. Глузмана и соавт. показало, что «конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37% (37/100) случаев. Наиболее нестабильно проявил себя люминальный А-подтип. Так, в 54% (20/37) случаев он перешел в люминальный В-подтип» [17, с. 102–108]. И.Е. Седаков и соавт. также отмечают высокую частоту изменений биологического профиля: «в исследуемой группе в 44% случаях (81 пациентка) наблюдалось изменение молекулярно-биологического подтипа РМЖ» [65, с. 154–162]. Хотя такой переход обычно ухудшает прогноз, выявление новых характеристик имеет ключевое значение, так как «проявление метастатической опухолью признаков иного биологического подтипа позволяет расширить арсенал средств противоопухолевой терапии» [30, с. 19–26].

Важным открытием последних лет является выделение «HER2-low» подтипа (экспрессия HER2 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена), который стал самостоятельной терапевтической мишенью благодаря появлению высокоэффективных антитело-конъюгатов, таких как трастузумаб дерукстекан. В исследовании DESTINY-Breast04 клиническая польза от трастузумаб дерукстекана наблюдалась стабильно независимо от молекулярного подтипа, наличия мутаций ESR1 или PIK3CA, или маркеров резистентности к ингибиторам CDK4/6. При медиане наблюдения 32,0 месяца медиана общей выживаемости в общей группе составила 22,9 месяца для трастузумаб дерукстекана против 16,8 месяца для химиотерапии (отношение рисков 0,69; 95% доверительный интервал 0,55–0,86) [137, с 9–20].

Дискордантность напрямую влияет на исход заболевания. Согласно выводам М.И. Глузмана и соавт., «дискордантность иммуногистохимических характеристик ассоциирована с более низкой медианой безрецидивной выживаемости, вероятно, в связи с приобретением резистентности опухоли к

антигормональной терапии» [16, с. 623–631]. В работе Kolberg-Liedtke С. и соавт. среди 789 пациенток несоответствие статуса РЭ, РП и HER2 составило 18,4%, 40,3% и 13,6% соответственно. Пациентки с совпадающим рецептор-позитивным статусом имели значимо лучшую пострецидивную выживаемость, чем пациентки с несовпадающим статусом, у которых выживаемость была столь же неблагоприятной, как и при совпадающем ТНRMЖ [124, с 475–483].

Риск изменения фенотипа может зависеть от предыдущего лечения [143]. По данным М.И. Глузмана и соавт., «адъювантная антигормональная терапия препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79 % при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы» [17, с. 102–108]. При этом исследователи отмечают, что «химиотерапия и ингибиторы ароматазы способствуют появлению большего числа мутаций-пассажира и, как следствие, развитию гормонорезистентности и более раннему прогрессированию» [16, с. 623–631]. Кроме того, по мнению В.В. Родионовой и соавт., «потеря ЭР и / или ПР при рецидиве или после первичной системной терапии, вероятно, указывает на селекцию гормон-рецептор-отрицательных клеток в гетерогенном пуле» [61, с. 70–80].

Рецидив РМЖ представляет собой качественно новое состояние, сформировавшееся под влиянием терапии и микроокружения [16, с. 623–631; 17, с. 102–108; 104, с 4497–4510; 146; 153, с 373–382]. Как указывают М.И. Глузман и соавт., «все современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению РМЖ рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой ИГХ-статуса... при прогрессировании заболевания» так как «выполнение ребиопсии... позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение» [17, с. 102–108]. Персонализированный подход подразумевает, что выбор терапии должен опираться на актуальный портрет заболевания, и, как отмечает М.П. Мглинец и соавт., «персонализированный подход, основанный на молекулярных подтипах, генетическом профиле и

клиническом ответе, должен стать основой стратегии лечения агрессивных форм рака молочной железы» [40, с. 78–82]. В РТ актуальность данного подхода подтверждается тем, что «применение комплекса современных методов диагностики РМЖ позволяет эффективно верифицировать биологический подтип рака молочной железы, что имеет решающее значение для выбора индивидуализированной терапии» [60, с. 81–85].

1.4. Варианты терапии рецидива рака молочной железы в новую эру молекулярных подтипов

Лечение рецидива РМЖ представляет собой сложную междисциплинарную задачу [6, с. 172–178; 7, с. 16–19; 9, с. 291–297; 27, с. 220–227; 38, с. 7–13]. Согласно рекомендациям С.А. Тюляндина и соавт., «лечение должно планироваться при участии нескольких специалистов, включая врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта) и врача-радиотерапевта, а также по возможности патоморфолога... что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии» [76, с. 155–197]. По мнению Л.Ж. Султоновой и соавт., «только комплексный подход к диагностике данной патологии с обязательным морфологическим исследованием позволит выработать адекватную лечебную тактику и улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения» [72, с. 128–146]. Тактика ведения местных и регионарных рецидивов базируется на принципах мультимодального подхода [62, с. 303–312; 74, с. 16–22; 88, с. 113–119; 90]. Как отмечает Е.М. Ноговицина, «для лечения оперативных ипсилатеральных рецидивов РМЖ используется спасительная мастэктомия, в отдельных случаях – повторная лампэктомия, при рецидивах подмышечных узлов/грудной стенки – хирургическая резекция» [46, с. 20–29]. Согласно обновлённым рекомендациям NCCN (версия 5.2025), повторная биопсия сторожевого лимфатического узла при локальном рецидиве в молочной железе теперь разрешена после предшествующей биопсии сторожевого узла или мастэктомии [110, с. 426–436]. Лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения местно-регионарных рецидивов и ESMO рекомендует

проведение лучевой терапии у пациенток с поражением подмышечных лимфатических узлов независимо от количества вовлечённых узлов [131, с. 159–182]. По данным С.А. Тюляндина, «следует рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны» [77, с. 157–200].

Однако ключевым фактором, определяющим прогноз при рецидиве, является не столько локальное лечение, сколько адекватная системная терапия, адаптированная к актуальному молекулярному профилю опухоли [147]. За последние годы арсенал лекарственных средств для лечения метастатического и рецидивного РМЖ значительно расширился.

1.4.1. Современная системная терапия рецидивов в зависимости от молекулярного подтипа

Для люминальных HER2-негативных рецидивов (РЭ+ и/или РП+, HER2–) основой терапии остаётся эндокринное лечение, эффективность которого значительно возросла благодаря комбинации с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом [91; 92; 144]. Как указывают Л.Г. Жукова и соавт., «комбинация ингибиторов протеинкиназы 4/6 с ароматазы ингибиторами или фулвестрантом является предпочтительной опцией 1 и 2-й линий лечения, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности» [21, с. 5–40]. В работе М.М. Крамчанинова подчеркивается, что «добавление палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба к стандартной гормональной терапии приводит к улучшению времени без прогрессирования заболевания» [33, с. 441–456]. В мета-анализе Zhang Z. и соавт., включившем данные по адъювантной и неoadъювантной терапии CDK4/6 ингибиторами при HR+/HER2- раннем РМЖ, показано значительное преимущество комбинированного подхода с CDK4/6 ингибиторами по сравнению с эндокринной терапией в отдельности [172, Art. 1438288]. В мета-анализе Dai Q. и соавт., включавшем 4957 пациенток с

метастатическим РМЖ, комбинация CDK4/6 ингибиторов с эндокринной терапией в первой линии показала значительное преимущество: отношение рисков для объективного ответа составило 1,39 (95% ДИ 1,28–1,51, $p < 0,01$), а для контроля заболевания – 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14, $p < 0,01$). Важно подчеркнуть, что комбинация CDK4/6 ингибиторов с эндокринной терапией не сопровождалась статистически значимым увеличением частоты серьезных нежелательных явлений по сравнению с монотерапией, что подтверждает приемлемый профиль безопасности данного подхода [101, с. 3727–3742].

HER2-low статус представляет собой новую терапевтическую парадигму, радикально меняющую подходы к классификации заболевания [35, с. 26–32; 117, с. 3–14]. По данным Е.В. Лубенниковой и соавт., «до 60 % опухолей, классифицируемых как Her2-отрицательные, экспрессируют рецепторы Her2 в различной степени, они относятся к Her2-Low подтипу. Лишь 9–14 % опухолей имеют нулевой уровень экспрессии Her2» [35, с. 26–32]. Важным открытием последних лет является выделение так называемого «HER2-low» подтипа (экспрессия HER2 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена), который стал самостоятельной терапевтической мишенью благодаря появлению высокоэффективных конъюгатов, таких как трастузумаб дерукстекан [35, с. 26–32; 137, с. 9–20]. Определение HER2-low статуса основано на рекомендациях ASCO/CAP, согласно которым опухоли с ИГХ 1+ или ИГХ 2+ при отрицательном результате FISH классифицируются как HER2-low, что ранее в рамках дихотомического подхода относилось к HER2-негативному спектру [117, с. 3–14]. В работе Е.В. Лубенниковой и соавт. подчеркивается, что «трастузумаб дерукстекан – конъюгат «антитело-цитостатик» нового поколения... благодаря «эффекту свидетеля» препарат демонстрирует эффективность вне зависимости от степени экспрессии Her2, меняя современные представления о суррогатных подтипах РМЖ» [35, с. 26–32].

Поворотным моментом в клинической практике стали результаты исследования DESTINY-Breast 04 [137, с. 9–20]. Как указывают С.А.

Большакова и соавт., «в исследовании в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с группой химиотерапии было показано снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50 % (HR 0,50; 95% CI 0,40-0,63; $p < 0,0001$) у пациентов с HER2-слабоположительным метастатическим РМЖ как с положительным, так и отрицательным статусом гормональных рецепторов» [10, с. 1–19]. Эффективность терапии подтверждается значимым преимуществом в выживаемости и по данным независимой оценки, приведенным в обзоре С.А. Большаковой и соавт., «медиана ВБП составила 9,9 месяцев против 5,1 месяца... при этом медиана ОВ составила 23,4 месяца и 16,8 месяцев соответственно» [10, с. 1–19]. Общий профиль безопасности терапии признан приемлемым. Согласно анализу Е.В. Лубенниковой и соавт., «профиль безопасности нового препарата оказался в целом благоприятным и управляемым», хотя исследователи отмечают необходимость контроля специфических осложнений, указывая, что «нежелательным явлением для трастузумаба дерукстекана стало развитие лекарственно-индуцированного пульмонита», алгоритмы коррекции которого в настоящее время четко регламентированы [35, с. 26–32]. Таким образом, трастузумаб дерукстекан становится новым стандартом, так как он «значимо превзошел по эффективности стандартные опции терапии... что транслировалось в значительное продление жизни пациентов» [35, с. 26–32].

Для ТНРМЖ химиотерапия остаётся основой лечения, однако появление антитело-конъюгатов и иммунотерапии изменило прогноз для определённых подгрупп [105, с. 983–993; 151, с. 1981–1991; 152, с. 810–821]. В.Ф. Семиглазов и соавт. подчеркивают, что «при ТНРМЖ... основные ожидания связываются с прогрессом иммунологических подходов и проведением эффективной иммунотерапии» [67, с. 33–41]. Важность этого направления подтверждается результатами клинических испытаний и в частности, «в исследовании Impassion-130 использование атезолизумаба... при метастатическом ТНРМЖ увеличило показатели 2-летней беспрогрессивной выживаемости (в группе с позитивным PDL1)» [67, с. 33–

41]. Исследование ASCENT-04/KEYNOTE-D19 (2025) – первое рандомизированное исследование III фазы, оценивавшее комбинацию антитело-конъюгата (сацитумаба говитекана, SG) и ингибитора контрольной точки PD-1 (пембролизумаб) в первой линии терапии PD-L1-позитивного метастатического ТНРМЖ. В исследование были включены 443 пациентки из 26 стран с ранее нелеченным, PD-L1-позитивным (комбинированный позитивный балл CPS ≥ 10), местно-распространённым неоперабельным или метастатическим ТНРМЖ, которые были рандомизированы для получения SG + пембролизумаб или химиотерапии (паклитаксел, наб-паклитаксел или гемцитабин/карбоплатин) + пембролизумаб [160, с. 354–366]. При медиане наблюдения 14,0 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 месяца в группе SG/пембролизумаб против 7,8 месяца в группе химиотерапия/пембролизумаб (OR 0,65; 95% ДИ 0,51–0,84; $p < 0,001$), что соответствует снижению риска прогрессирования или смерти на 35%. 12-месячная выживаемость без прогрессирования составила 48% в группе SG/пембролизумаб против 33% в группе контроля. Медиана продолжительности ответа также была значительно выше в группе SG/пембролизумаб: 16,5 месяца против 9,2 месяца. Исследователи пришли к заключению, что результаты ASCENT-04 поддерживают SG/пембролизумаб как потенциальный новый стандарт первой линии терапии для пациенток с ранее нелеченным, PD-L1-позитивным местно-распространённым неоперабельным или метастатическим ТНРМЖ [160, с. 354–366].

Для пациенток с метастатическим ТНРМЖ и герминальными мутациями BRCA1/2 ключевую роль играют ингибиторы PARP [20, с. 328–335; 118, с. 193–207]. Как поясняют А.М. Данишевич и соавт., «в отличие от стандартной химиотерапии, Олапариб приводит к значительно более длительной выживаемости без прогрессирования и лучшему качеству жизни как в случае трижды негативного, так и ER-позитивного РМЖ» [20, с. 328–335]. Согласно рекомендациям С.А. Тюляндина и соавт., «Больным

BRCA1/2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами и таксанами... рекомендуется назначение PARP-ингибиторов», таких как олапариб или талазопариб [76, с. 155–197]. Эти препараты значительно улучшают выживаемость без прогрессирования у данной категории пациенток. Однако резистентность к PARP-ингибиторам представляет собой возрастающую клиническую проблему. В доклинических исследованиях показано, что комбинация PARP-ингибиторов с ингибиторами ATR, PLK4, CDK12 или ATM может преодолевать приобретённую резистентность, что открывает новые перспективы для лечения этой сложной категории пациенток [118, с. 193–207].

1.4.2. Ребиопсия в выборе терапии рецидива рака молочной железы

Современные международные руководства (ESMO, NCCN, ASCO) настоятельно рекомендуют выполнять биопсию рецидивного или метастатического очага при технической возможности для определения актуального статуса РЭ, РП, HER2 и Ki-67 перед началом любой линии терапии по поводу прогрессирования. Это требование основано на высокой частоте несоответствия рецепторного статуса между первичной опухолью и метастазами, которая в 20–30% случаев может повлиять на выбор терапевтической тактики [17, с. 102–108; 30, с. 19–26; 110, с. 426–436]. Исследования дискордантности биомаркеров подтверждают необходимость повторной биопсии для оптимизации лечения [136; 153, с. 373–382; 154, с. 90–98]. Крупное итальянское исследование GIM-13-AMBRA (2025), включившее 939 пациенток с HER2-негативным метастатическим РМЖ, продемонстрировало, что ребиопсия при первом рецидиве была выполнена у 588 (62,6%) пациенток. Исследование не выявило значимых различий в выживаемости между пациентками, у которых произошло изменение молекулярного подтипа, и теми, у кого подтип сохранился, что может отражать эффективность адаптации терапии к актуальному молекулярному профилю рецидивного очага [94].

Клиническая значимость повторной верификации подтверждается данными М.И. Глузмана и соавт., согласно которым «выполнение ребиопсии при люминальном РМЖ позволяет выявить дискордантность ИГХ-характеристик у 57%... и конверсию подтипа опухоли на фоне лечения у 37% пациенток, что приводит к смене лечебной тактики более чем в 1/3 случаев (48%)» [17, с. 102–108]. Подобная изменчивость отражает глубинные процессы развития болезни и в этой же работе отмечено: «В ходе многочисленных исследований доказано, что эти характеристики могут меняться при прогрессировании заболевания и под действием лечения... Вероятно, это происходит ввиду изначально высокой внутриопухолевой гетерогенности РМЖ и селективного отбора клона клеток, устойчивых к назначенному лечению» [17, с. 102–108].

Таким образом, рецидив РМЖ представляет собой биологически новое, эволюционировавшее под влиянием предшествующей терапии и микроокружения заболевание. Терапия, выбранная на основе характеристик первичной опухоли, может оказаться неэффективной, в то время как адаптация лечения к актуальному иммуногистохимическому профилю рецидивного очага позволяет улучшить контроль заболевания и качество жизни пациенток. Следовательно, ребиопсия при рецидиве является не только диагностической, но и терапевтически значимой процедурой, которая должна выполняться рутинно при технической возможности.

1.5. Результаты выживаемости больных раком молочной железы с рецидивом после операции в зависимости от периода и подтипа

Достижения в области антигормональной терапии – появление новых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM), селективных деградаторов эстрогеновых рецепторов (SERD) и ингибиторов CDK4/6 – а также в таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб, T-DM1, ингибиторы PARP) способствовали значительному улучшению выживаемости больных РМЖ с рецидивом [161]. Комбинация ингибиторов CDK4/6 с нестероидными ингибиторами ароматазы или фулвестрантом увеличивает медиану

выживаемости без прогрессирования до 24–31 месяца и повышает общую выживаемость и в отдельных исследованиях показано снижение риска прогрессирования на 30–50% [13, с. 46–51; 33, с. 441–456]. Таргетная терапия HER2-позитивного РМЖ претерпела значительную эволюцию. Трастузумаб в сочетании с химиотерапией стал стандартом первой линии лечения и снижает риск рецидива и смерти на 40–50%. Добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу обеспечивает медиану выживаемости без прогрессирования 18–19 месяцев в первой линии, а общая выживаемость превышает 5 лет у 40–50% пациенток. При прогрессировании на трастузумаб показано применение антитело-конъюгата трастузумаб дерукстекана, который продлевает медиану выживаемости без прогрессирования до 28–32 месяцев [66, с. 42–45]. Для пациенток с наследственными формами РМЖ (герминальные мутации BRCA1/2) ингибиторы PARP стали важным компонентом терапии. Олапариб в адъювантном режиме в течение 1 года повышает инвазивную безрецидивную выживаемость до 82,7% против 75,4% в контрольной группе и улучшает общую выживаемость. В мета-моделирующем анализе олапариб обеспечивает медиану выживаемости без прогрессирования 24,8 месяца против 14,4 месяца при стандартной химиотерапии [20, с. 328–335]. Современные данные свидетельствуют, что снижение смертности от РМЖ в Республике Таджикистан связано с увеличением доли ранних стадий при выявлении и улучшением доступности современной терапии. В 2022–2023 гг. смертность от РМЖ в республике уменьшилась на 0,8–0,9 раз по сравнению с предыдущими периодами, а в I–II стадии выявляются 63–75,3% случаев [57, с. 52–55]. Введение новых классов препаратов (ингибиторы CDK4/6, SERD, PARP-ингибиторы, антитело-конъюгаты) и оптимизация схем лечения создают предпосылки для дальнейшего повышения выживаемости пациенток с рецидивами РМЖ.

Результаты выживаемости тесно связаны с биологическим подтипом опухоли. По мнению М. Айтмагамбетовой и соавт., «Her-2-положительный и тройной-отрицательный подтипы рака молочной железы имеют худший

прогноз и более склонны к ранним и частым рецидивам и метастазированию» [2, с. 326–332]. В то же время гормонозависимые опухоли «как правило, являются менее агрессивными, имеют более благоприятное клиническое течение, прогноз, вероятность рецидива, по сравнению с гормоннезависимыми формами заболевания» [33, с. 441–456]. Lee Y.J. и соавт. проанализировали результаты выживаемости в соответствии с подтипами и обнаружили, что выживаемость после рецидива улучшилась во всех подтипах, кроме трижды негативного (РЭ–/ПП–/HER2–). При этом общая выживаемость статистически значимо улучшилась только в подтипе РЭ–/HER2+ (HER2-положительный, гормон-рецептор-негативный). В многофакторном анализе возраст на момент постановки диагноза был ассоциирован с выживаемостью после рецидива и общей выживаемостью только в подтипе РЭ-положительный/HER2-негативный. При других подтипах возраст не был независимым прогностическим фактором выживаемости после рецидива [129].

В нескольких исследованиях сообщалось, что у молодых женщин (моложе 40 лет) высока частота рецидивов РМЖ и плохой прогноз. Считается, что причина связана с неблагоприятным распределением молекулярных подтипов в этой возрастной группе: низкой долей люминального А и относительно высокой долей агрессивных типов, таких как HER2-положительный и ТНРМЖ [89; 111]. Однако ведутся споры о том, является ли молодой возраст сам по себе независимым негативным прогностическим фактором после коррекции по подтипу и стадии [28, с. 17–26; 129]. В исследовании Lee Y.J. и соавт. при анализе больных с РМЖ подтипа РЭ+/HER2– с рецидивом было неожиданно обнаружено, что пациентки в возрасте до 50 лет имели более высокую выживаемость после рецидива [129]. Как отмечает М.Н. Лунькова и соавт., в целом «клиническая практика часто сталкивается с парадоксально агрессивным течением заболевания у молодых пациенток... несмотря на формально «благоприятный» иммуногистохимический (ИГХ) профиль» [36, с. 22–29].

По данным многомерного анализа, более высокие стадии опухоли – большой размер (T3–4) и наличие метастазов в подмышечные лимфатические узлы (N+) – были в значительной степени ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в большинстве молекулярных подтипов. Однако у пациенток с тройным негативным подтипом стадия опухоли не показала статистически значимой корреляции с исходами [103, с. 101–114; 119, с. 265–274]. Причина относительно слабой связи стадии с выживаемостью при ТНРМЖ остаётся неясной, но, по-видимому, частично связана с врождённо агрессивной биологией и высоким риском раннего системного рецидива даже при малых размерах опухоли и отрицательных лимфоузлах (стадия I) [28, с. 17–26; 86; 103, с. 101–114].

При анализе лечения после рецидива назначение химиотерапии ассоциировано с худшими показателями выживаемости, поскольку она зачастую является маркером распространённого процесса [72, с. 128–146; 77, с. 157–200]. Согласно результатам Л.Ж. Султоновой и соавт., «при системном лечении безрецидивная выживаемость оказалась наиболее низкой – 1 год без рецидивов прожили 41,2 + 6,6%, 3 года – 23,4 + 5,7%, более 5 лет только 21,2 + 5,5% больных» [72, с. 128–146]. В исследовании М.И. Глузмана и соавт. также было выявлено, что «более высокие риски прогрессирования в группах пациентов, ранее получавших химиотерапию и ингибиторы ароматазы... связаны с тем, что химиотерапия... способствует появлению большего числа мутаций-пассажира и, как следствие, развитию гормонорезистентности» [16, с. 623–631]. Таргетная терапия после рецидива достоверно улучшала выживаемость у HER2-положительных пациенток. В работе В.Н. Павлова и соавт. отмечено, что «наилучшие результаты лечения достигнуты в группе Her2-позитивных опухолей, внедрение таргетной анти-Her2-терапии изменило биологически-агрессивное течение болезни, значимо улучшив показатели выживаемости» [49, с. 139–148]. Гормональная терапия также демонстрирует эффективность и согласно анализу М.И. Глузмана и соавт., «все подтипы, за исключением базальноподобного,

продемонстрировали значимый выигрыш в ВБП на фоне эндокринотерапии с ингибитором CDK4/6» [16, с. 623–631].

Несмотря на то, что знания о биологии метастазирования остаются неполными, доказано наличие микрометастазов уже на ранних этапах [104, с. 4497–4510; 146]. Понимание того, что женщины имеют существенный риск рецидива заболевания из-за наличия клинически скрытых микрометастазов опухоли, является основой для назначения адъювантной системной терапии [64, с. 111–119; 104, с. 4497–4510; 146]. При этом опухоль постоянно эволюционирует и по мнению Е.А. Гутковской, «для каждой опухоли молочной железы характерен свой специфический молекулярный профиль, который изменяется по мере прогрессирования заболевания» [19, с. 370–379]. Это подтверждается и в исследовании М.И. Глузмана и соавт., где «дискордантность (57 % случаев) иммуногистохимических характеристик в парных биоптатах первичной опухоли... и метастатических/рецидивных очагов» свидетельствует о высокой гетерогенности заболевания [16, с. 623–631].

Проведённый анализ литературы показывает, что РМЖ остаётся самым распространённым злокачественным новообразованием у женщин в мире и в РТ. Несмотря на прогресс в ранней диагностике и многокомпонентном лечении, рецидивы развиваются у 9–17% пациенток и по-прежнему являются ведущей причиной смертности при данном заболевании. Молекулярно-биологическая гетерогенность РМЖ отражена в выделении основных подтипов – люминального А, люминального В, HER2-позитивного и трижды негативного. Эти подтипы отличаются биологической агрессивностью, временем возникновения рецидивов и чувствительностью к системной терапии. Люминальный А имеет наиболее благоприятный прогноз, тогда как трижды негативный и HER2-позитивный подтипы чаще проявляют ранние рецидивы и ассоциируются с меньшей выживаемостью. Одна из ключевых причин неудач терапии при рецидивах – феномен дискордантности биомаркеров. Многочисленные исследования

демонстрируют изменение статусов РЭ, РП, экспрессии HER2 и индекса пролиферации Ki-67 в ходе прогрессирования заболевания и под воздействием лечения. Наибольшее клиническое значение имеют утрата гормональной чувствительности и переход к HER2-позитивному либо трижды негативному фенотипу, поскольку это требует пересмотра терапевтической стратегии.

Современная тактика лечения рецидивов опирается на актуальный молекулярный профиль опухоли. При люминальных HER2-негативных рецидивах стандартом стала комбинация эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6. Появление категории HER2-low и внедрение антитело-конъюгированных препаратов (например, трастузумаб дерукстекал) расширили возможности таргетной терапии и улучшили выживаемость у пациенток без ранее очевидных мишеней. Для трижды негативного РМЖ разрабатываются и внедряются схемы иммунотерапии; при наличии мутаций BRCA применяются ингибиторы PARC. Все ведущие клинические руководства (ESMO, NCCN, ASCO) рекомендуют выполнение биопсии рецидивного или метастатического очага с переоценкой иммуногистохимического статуса перед началом новой линии системной терапии. Данные крупных исследований, включая GIM-13-AMBRA, DESTINY-Breast04 и ASCENT, свидетельствуют о том, что адаптация лечения на основе результатов ребиопсии улучшает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Переоценка биомаркеров приводит к изменению лечебной тактики примерно у 30–50% пациенток, что подчёркивает практическую ценность повторной биопсии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика исследуемых групп

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ, дополненный проспективным сбором данных для углублённого молекулярно-биологического исследования РМЖ. Работа выполнена на базе ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ за период 2017-2025 гг. Дизайн исследования и процесс формирования исследуемых групп представлены на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. – Дизайн исследования

Первый этап представляет собой ретроспективный анализ, проведённый с целью всестороннего изучения клинико-демографических характеристик пациенток, морфологических и молекулярно-биологических параметров первичной опухоли, объёма проведённого первичного лечения и их связи с развитием рецидива РМЖ. На данном этапе в исследование были включены 104 пациентки с документированным рецидивом заболевания, составившие основную группу. Для получения сопоставимых данных и выявления независимых предикторов рецидивирования была сформирована контрольная группа из 104 пациенток, не имевших признаков местного,

регионарного или отдалённого рецидива на протяжении минимального периода наблюдения 5 лет с момента завершения первичного радикального лечения. Отбор в контрольную группу осуществлялся методом случайной выборки из базы данных учреждения за аналогичный временной период, при условии полной сопоставимости с основной группой по возрастным и основным демографическим характеристикам.

Второй этап исследования носил проспективный характер и был направлен на углублённую оценку динамики молекулярно-биологических свойств опухоли при прогрессировании заболевания, а также на анализ эффективности терапии, назначенной с учётом актуального ИГХ-статуса рецидивного очага. Из состава основной группы (n=104) была выделена проспективная подгруппа из 42 пациенток, у которых возникновение рецидива или отдалённых метастазов произошло в период активного наблюдения и которым, на основании информированного добровольного согласия, была выполнена биопсия рецидивного/метастатического очага с последующим полным ИГХ-исследованием. Данная подгруппа позволила провести прямой сравнительный анализ экспрессии ключевых биомаркеров (РЭ, РП, белка HER2/neu, индекса пролиферативной активности Ki-67) в парных образцах «первичная опухоль – рецидивный очаг». В рамках этого же этапа был выполнен сравнительный анализ результатов лечения – исходы терапии 42 пациенток, чьё лечение основывалось на данных ИГХ-реоценки рецидивной опухоли, сопоставлялись с результатами лечения 62 пациенток основной группы, у которых терапевтическая тактика определялась исключительно на основании молекулярно-биологического профиля первичной опухоли без проведения повторной биопсии.

Таким образом, общий объём клинического материала составил 208 пациенток (104 с рецидивом и 104 без рецидива), из которых 42 подверглись детальному молекулярному мониторингу.

Критерии включения в основную группу (n=104):

- гистологически верифицированный диагноз инвазивного РМЖ;

- завершённое первичное специализированное лечение в ГУ «РОНЦ», включавшее хирургическое вмешательство с возможным применением неoadъювантной и/или адъювантной системной терапии;
- документально зафиксированное в процессе диспансерного наблюдения развитие рецидива (местного, регионарного или отдалённого);
- наличие полного объёма первичной медицинской документации, включая стадию заболевания по системе TNM (8-е издание), гистологический тип, степень злокачественности (Grade) и результаты ИГХ-исследования первичной опухоли (статус РЭ, РП, HER2, Ki-67).

Критерии включения в контрольную группу (n=104):

- инвазивный РМЖ, лечение которого проведено в ГУ «РОНЦ» в тот же временной период;
- отсутствие каких-либо признаков местного, регионарного или отдалённого рецидива в течение всего периода наблюдения (не менее 60 месяцев от даты завершения радикального лечения);
- наличие исчерпывающих клинико-морфологических и ИГХ-данных о первичной опухоли, достаточных для полноценного сопоставления с основной группой.

Критерии включения в проспективную подгруппу для анализа конверсии биомаркеров (n=42):

- подтверждённый инструментальными методами и верифицированный рецидив или отдалённые метастазы, доступные для инвазивной биопсии;
- клиническая целесообразность и техническая возможность выполнения трепан-биопсии либо тонкоигольной аспирационной биопсии очага;
- получение образца ткани, достаточного для проведения стандартного гистологического и полного ИГХ-исследования с определением статуса РЭ, РП, HER2 и индекса Ki-67;
- наличие подписанного пациенткой информированного добровольного согласия на проведение повторного биопсийного исследования и использование полученных данных в научных целях.

Критерии исключения для всех анализируемых групп:

- синхронные или метасинхронные злокачественные новообразования иной локализации;
- первичное лечение, начатое в другом лечебном учреждении, при невозможности получения полной выписки с детализацией всех этапов терапии;
- отсутствие в первичной медицинской документации ключевых параметров, необходимых для стадирования (размер опухоли, статус лимфатических узлов) или молекулярного подтипирования

2.2. Критерии диагностики, стадирования и оценки рецидива

Диагностика первичного РМЖ, его молекулярно-биологическая классификация, стадирование и верификация рецидива проводились в строгом соответствии с действующими национальными протоколами, основанными на международных клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN), а также согласительных документах Сент-Галленского международного консенсуса (2017, 2019 гг.).

Первичный диагноз РМЖ устанавливался на основании комплексного обследования, включавшего клинический осмотр, данные лучевых методов визуализации и обязательную морфологическую верификацию. Морфологическая верификация выполнялась путём трепан-биопсии опухолевого узла молочной железы под ультразвуковым (УЗИ) контролем либо пальпаторно, с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием полученного материала. Гистологический тип опухоли определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019 г.), степень злокачественности (Grade) – по модифицированной системе Ноттингем (Elston-Ellis), основанной на оценке тубулярных структур, ядерного полиморфизма и митотической активности. У пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ),

дополнительно оценивалась степень лечебного патоморфоза по шкале Miller-Payne (1–5 степень)

Стадирование заболевания осуществлялось по международной системе TNM 8-го издания (AJCC/UICC, 2017), которая является официально принятым стандартом в онкологической практике РТ. Категория Т характеризовала размер и распространённость первичной опухоли, N – наличие и объём метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, M – наличие отдалённых метастазов. На основании этих трёх компонентов формировалась итоговая стадия.

Молекулярное подтипирование РМЖ выполнялось на основании комплексной оценки экспрессии ключевых биологических маркеров по данным ИГХ-исследования. Критерии выделения подтипов базировались на рекомендациях Сент-Галленского консенсуса и совместном руководстве Американского общества клинической онкологии и Коллегии американских патологов (ASCO/CAP) и представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Критерии определения молекулярных подтипов рака молочной железы на основе иммуногистохимических маркеров

Молекулярный подтип	Рецепторный статус	HER2	Ki-67
Люминальный А	РЭ+ и/или РП+	HER2-	< 20%
Люминальный В HER2-негативный	РЭ+ и/или РП+	HER2-	≥ 20%
Люминальный В HER2-позитивный	РЭ+ и/или РП+	HER2+	Любой
HER2-позитивный нелюминальный	РЭ- и РП-	HER2+	Любой
Трижды негативный (ТНРМЖ)	РЭ- и РП-	HER2-	Любой

Примечание: Пороговое значение индекса пролиферативной активности Ki-67, равное 20%, принято в соответствии с рекомендациями Сент-Галленского консенсуса для разделения люминальных подтипов А и В

Диагноз рецидива заболевания устанавливался на основании совокупности клинических, инструментальных и, в обязательном порядке для проспективной подгруппы, морфологических данных. Под местным рецидивом понимали возникновение опухолевого процесса в области послеоперационного рубца, в оставшейся ткани ипсилатеральной молочной железы (после органосохраняющих операций) или в кожных покровах грудной стенки. Регионарный рецидив определялся как изолированное или

сочетанное поражение ипсилатеральных регионарных лимфатических узлов (подмышечных I–III уровня, надключичных, подключичных, парастернальных). Отдалённые метастазы верифицировались при выявлении опухолевых очагов в паренхиматозных органах (печень, лёгкие), костях скелета, головном мозге, а также в нерегионарных лимфатических узлах.

Показанием к биопсии рецидивного очага служило появление любого нового пальпируемого образования в зоне интереса, увеличение регионарных лимфатических узлов по данным осмотра или инструментальных методов, а также обнаружение очаговых изменений в отдалённых органах, подозрительных в отношении метастатического поражения. При локализациях, доступных для инвазивного вмешательства, выполнялась трепан-биопсия под УЗИ- или КТ-наведением с помощью автоматических биопсийных систем иглами 14–16 G, что обеспечивало получение столбика ткани, достаточного для гистологического и ИГХ-анализа. В отдельных случаях, при поверхностном расположении лимфатических узлов или наличии жидкостных скоплений, применялась тонкоигольная аспирационная биопсия для цитологической верификации, а при небольших, полностью доступных рецидивных узлах – эксцизионная биопсия.

В ситуациях, когда инвазивная верификация была технически невыполнима (глубокое расположение очага, диссеминированное поражение лёгких) или сопряжена с высоким риском осложнений, диагноз рецидива выставлялся коллегиально на мультидисциплинарном консилиуме на основании совокупности косвенных признаков: наличие задокументированного анамнеза РМЖ с известным молекулярным профилем, появление новых характерных очагов по данным КТ, МРТ или ПЭТ/КТ, объективное прогрессирование ранее известных метастатических очагов, а также значимое и стойкое нарастание уровня онкомаркёра СА 15-3 в динамике. Такой подход использовался лишь для пациенток, у которых не представлялось возможным выполнить повторную биопсию, и они не включались в проспективный анализ конверсии биомаркеров.

2.3. Методы исследования

Все пациентки, включённые в исследование, проходили комплексное обследование, включавшее клинико-anamнестические, лабораторные, морфологические (гистологические, иммуногистохимические) и инструментальные методы диагностики. Основной объём исследований выполнялся непосредственно на базе ГУ «РОНЦ» с использованием стандартизированных протоколов и оборудования, доступного в клинической практике учреждения. Исследования, требующие специализированной аппаратуры, проводились на базе отделения функциональной диагностики ГУ Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш».

2.3.1. Клинико-anamнестические методы

Для каждой пациентки осуществлялся тщательный сбор, систематизация и анализ сведений из первичной медицинской документации: амбулаторных карт, историй стационарного больного, протоколов гистологических и ИГХ-исследований, протоколов оперативных вмешательств, консультативных заключений и выписных эпикризов. Сбору и последующему анализу подлежал следующий комплекс параметров:

- демографические данные: возраст на момент установления первичного диагноза и на момент диагностики рецидива;
- анамнестические сведения: менструальный и репродуктивный статус (возраст менархе, возраст наступления менопаузы, количество беременностей и родов, длительность и характер лактации), наследственная отягощённость по онкологическим заболеваниям (наличие рака молочной железы или яичников у родственниц I и II степени родства), наличие сопутствующей соматической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение различной степени, сахарный диабет);
- данные о первичной опухоли: дата первичной диагностики; клиническая симптоматика на момент обращения; локализация опухоли в

молочной железе с указанием квадранта или центральной зоны; стадия заболевания по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) с детализацией размера первичного образования (категория T), состояния регионарных лимфатических узлов (категория N) и наличия отдалённых метастазов (категория M);

- морфологические характеристики первичной опухоли: гистологический тип (согласно классификации ВОЗ), степень злокачественности (Grade по системе Ноттингем), степень лечебного патоморфоза (для случаев проведения неоадьювантной терапии);

- молекулярно-биологические характеристики первичной опухоли: статус рецепторов эстрогена и прогестерона, статус белка HER2/неу, уровень пролиферативной активности (индекс Ki-67) и итоговый молекулярный подтип, определённый на основе комплексного ИГХ-профиля;

- сведения о проведённом лечении: характеристика хирургического вмешательства (органосохраняющая операция или мастэктомия, объём лимфодиссекции); виды, режимы и линии адьювантной или неоадьювантной системной терапии (химиотерапия, гормональная терапия, таргетная терапия); применение и объём лучевой терапии;

- данные о рецидиве заболевания: время возникновения рецидива (безрецидивный интервал); характер рецидива (местный, регионарный, отдалённый); точная локализация и количество метастатических очагов; клиническая симптоматика при развитии рецидива.

Физикальное обследование включало обязательную оценку состояния послеоперационного рубца, кожных покровов передней грудной стенки, пальпацию оставшейся ткани молочной железы (после органосохраняющих операций), а также пальпаторное исследование всех доступных зон регионарного лимфооттока (подмышечная, надключичная и подключичная области с обеих сторон).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторный мониторинг включал общеклинические, биохимические и онкомаркёрные исследования, выполнявшиеся рутинно в клинко-диагностической лаборатории ГУ «РОНЦ» в соответствии со стандартными операционными процедурами учреждения.

Общий клинический анализ крови и развёрнутый биохимический анализ крови проводились всем пациенткам перед началом и в процессе системной терапии с целью комплексной оценки соматического статуса, функционального состояния печени, почек и костномозгового кроветворения, а также для своевременного выявления токсических реакций и коррекции доз цитостатиков. Биохимический анализ включал определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, концентрации общего белка и альбумина, креатинина, мочевины, глюкозы крови, а также основных электролитов (калий, натрий, кальций).

Определение уровня сывороточного опухолеассоциированного антигена СА 15-3 выполнялось с использованием количественного иммунохемилюминесцентного анализа на автоматизированном анализаторе, установленном в лаборатории ГУ «РОНЦ». Забор венозной крови осуществлялся натошак в вакуумные пробирки без антикоагулянта с последующим центрифугированием для получения сыворотки. Исследование проводилось в динамике: до начала терапии рецидива (базовый уровень), после завершения каждые 2–3 циклов химиотерапии или 1 раз в 3 месяца на фоне гормональной и/или таргетной терапии, а также при клиническом или инструментальном подозрении на прогрессирование. Клинически значимым считалось повышение уровня маркёра выше верхней границы референсных значений (норма – до 30 Ед/мл), а также возрастание концентрации на 25% и более от предыдущего измерения при двух последовательных определениях, что в комплексе с данными инструментальных методов служило дополнительным критерием прогрессирования заболевания. Интерпретация

результатов всегда носила комплексный характер и проводилась с учётом клинической картины и данных визуализации.

2.3.3. Морфологические и иммуногистохимические методы

Морфологическое исследование (гистологическая оценка) всех образцов первичных опухолей и рецидивных очагов проводилось на базе лаборатории патоморфологии опухолей человека ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ (заведующий лабораторией – Восихов Ш.А.) с использованием стандартных методик окраски гематоксилином и эозином. Во всех случаях использовались унифицированные протоколы и реагенты, соответствующие международным стандартам ASCO/CAP.

Гистологическое исследование. Материал, полученный при биопсии или в ходе оперативного вмешательства, фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, после чего подвергали стандартной гистологической проводке и заливке в парафин. Из полученных парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопической оценке определяли следующие параметры:

- гистологический тип опухоли – в соответствии с классификацией ВОЗ (5-е издание, 2019 г.). Выделяли инвазивную протоковую карциному (неспецифицированного типа), инвазивную дольковую карциному, смешанный (дольково-протоковый) рак, а также редкие формы (муцинозный, медуллярный, тубулярный и др.);
- степень злокачественности (Grade) – по системе Ноттингем (Elston-Ellis), основанной на полуколичественной оценке трёх компонентов: степени формирования тубулярных структур, ядерного полиморфизма и количества митозов. Каждый компонент оценивали от 1 до 3 баллов; сумма баллов определяла итоговую градацию: G1 (сумма 3–5 баллов) – высокая степень дифференцировки, G2 (6–7 баллов) – умеренная, G3 (8–9 баллов) – низкая;
- наличие лимфоваскулярной инвазии – по присутствию опухолевых эмболов в просветах лимфатических и/или кровеносных сосудов;

- степень лечебного патоморфоза – у пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию, оценивали регрессию опухолевой ткани по шкале Miller-Payne (от 1-й степени – минимальный ответ, до 5-й – полный патоморфологический ответ).

Иммуногистохимическое исследование. ИГХ-исследование выполняли на парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм, которые монтировали на адгезивные стёкла. Для демаскировки антигенов применяли термический метод в цитратном буфере (рН 6,0). Детекцию экспрессии маркёров проводили с использованием стандартного непрямого иммунопероксидазного метода с применением системы визуализации на основе полимера, конъюгированного с пероксидазой хрена, и хромогена диаминобензидина. Панель используемых первичных моноклональных антител включала:

- к рецепторам эстрогена (РЭ) – клон SP1 (Ventana/Roche);
- к рецепторам прогестерона (РП) – клон 1E2 (Ventana/Roche);
- к белку HER2/neu – клон 4B5 (Ventana/Roche);
- к маркёру пролиферативной активности Ki-67 – клон MIB-1 (Dako/Agilent).

Интерпретацию результатов ИГХ-реакций проводили в строгом соответствии с актуальными на момент анализа международными рекомендациями ASCO/CAP.

- Статус РЭ и РП считали положительным при обнаружении ядерной экспрессии в $\geq 1\%$ опухолевых клеток.

- Экспрессию HER2 оценивали по шкале от 0 до 3+. Результаты 0 и 1+ расценивали как негативный статус, результат 3+ – как позитивный. При пограничном значении (2+) выполняли дополнительное исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с целью определения амплификации гена HER2. Положительным FISH-статус считали при соотношении числа копий гена HER2 к числу центромер 17-й хромосомы (HER2/CEP17) $\geq 2,0$. Метод FISH доступен в лаборатории ГУ «РОНЦ».

- Индекс пролиферативной активности Ki-67 определяли путём подсчёта процента позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток в зонах максимальной экспрессии («горячих точках»), при обязательном подсчёте не менее 500 клеток. Высоким уровнем пролиферации считали значение индекса $>20\%$, что соответствует пороговому критерию для разделения люминальных подтипов А и В.

На основе комбинации полученных данных (РЭ, РП, HER2, Ki-67) проводилось итоговое молекулярное подтипирование согласно критериям, приведённым в таблице 2.1.

2.3.4. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы использовались как на этапе первичной диагностики и стадирования РМЖ, так и для выявления и верификации рецидива, определения его точной локализации и распространённости, а также для объективной оценки ответа на проводимую терапию и динамического наблюдения.

Маммография. Цифровая маммография выполнялась на аппарате с возможностью проведения томосинтеза в двух стандартных проекциях (краниокаудальной и медиолатеральной косой). Метод применялся для скрининга местного рецидива в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющих операций, а также для оценки состояния контралатеральной молочной железы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ молочных желёз и регионарных зон (подмышечных, над- и подключичных областей) выполняли на ультразвуковых сканерах с использованием линейных датчиков с частотой 7,5–12 МГц. В режиме цветового доплеровского и энергетического картирования оценивали характер васкуляризации выявленных образований. УЗИ являлось основным методом навигации для проведения прицельной биопсии подозрительных очагов. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза проводили с использованием конвексных датчиков 3,5–5 МГц для поиска отдалённых метастазов в печени,

надпочечниках, яичниках и оценки состояния парааортальных и подвздошных лимфатических узлов.

Компьютерная томография (КТ). КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (неионные йодсодержащие контрастные вещества) выполнялась на мультиспиральных компьютерных томографах. КТ служила основным методом для оценки распространённости процесса, выявления отдалённых метастазов в лёгких, печени, костях скелета, а также для оценки состояния внутригрудных, медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ молочных желёз с динамическим контрастным усилением (гадолинийсодержащие препараты) применялась в сложных диагностических случаях для дифференциации пострадиационного фиброза и рецидивной опухоли, уточнения мультифокального или мультицентричного роста. МРТ головного мозга с контрастированием выполняли при наличии неврологической симптоматики или у пациенток с высоким риском церебрального метастазирования (трижды негативный и HER2-позитивный подтипы). МРТ позвоночника и печени использовали как уточняющий метод при сомнительных данных КТ.

ПЭТ/КТ. Позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с КТ, применялась по строгим показаниям в сложных диагностических ситуациях для выявления скрытых (оккультных) метастазов, при подозрении на диссеминацию с неясной первичной локализацией, а также для оценки метаболического ответа на терапию по критериям PERCIST.

Эхокардиография выполнялась всем пациенткам перед началом потенциально кардиотоксичных режимов химио- и таргетной терапии (антрациклины, трастузумаб), а также в процессе лечения для динамической оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня или ниже порога 50% расценивалось

как проявление кардиотоксичности и требовало коррекции терапевтической тактики.

Оценка ответа на проводимую терапию по поводу рецидива/метастазов осуществлялась с использованием международных критериев RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) на основании повторных инструментальных исследований, выполняемых каждые 2–3 месяца или внепланово при клиническом подозрении на прогрессирование.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ «IBM SPSS Statistics 26.0» (IBM Corp, США) и «R Statistics» (R Foundation for Statistical Computing). Во всех видах анализа статистическая значимость различий считалась достигнутой при уровне $p < 0,05$. Для количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному (проверялось критерием Шапиро-Уилка), данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для показателей с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [$Q1$; $Q3$]. Качественные и порядковые переменные описаны с помощью абсолютных и относительных частот (n , %).

Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами использовался t -критерий Стьюдента (для нормального распределения) или непараметрический U -критерий Манна-Уитни (для распределения, отличного от нормального). Для сравнения трех и более независимых групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-хок тестом Тьюки или непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с попарными сравнениями. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах в ячейках таблицы сопряженности менее 5). Для оценки согласованности статуса биомаркеров (качественных признаков)

между первичной опухолью и рецидивным очагом использовался коэффициент каппа (κ) Коэна. Интерпретация силы согласия: $\kappa < 0,20$ – слабая согласованность; 0,21-0,40 – удовлетворительная; 0,41-0,60 – умеренная; 0,61-0,80 – хорошая; 0,81-1,00 – очень хорошая.

Оценка безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) проводилась непараметрическим методом Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. БРВ определялась от даты первичного радикального лечения до даты документально подтвержденного рецидива или смерти от любой причины. ОВ определялась от даты первичной диагностики до даты смерти от любой причины. Различия между кривыми выживаемости оценивались с помощью лог-ранкового теста. Для оценки влияния факторов на бинарный исход (изменение статуса биомаркеров) применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (ОР) и 95% ДИ.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рецидив РМЖ представляет собой серьёзную клиническую проблему, возникающую после завершения первичного лечения и характеризующуюся повторным появлением опухолевого процесса. Принято различать местный рецидив (в области операционного поля – грудная стенка, послеоперационный рубец, подмышечная область) и регионарный рецидив (в регионарных лимфатических узлах). Временной интервал от момента первичного лечения до развития рецидива варьирует в широких пределах – от нескольких месяцев до десятилетий. Особого внимания заслуживают ранние рецидивы, диагностируемые в первые 2-3 года после лечения, поскольку они ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом и, как правило, отражают либо исходно высокую биологическую агрессивность опухоли, либо приобретённую резистентность к проведённой терапии.

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в диагностике и лечении РМЖ, проблема рецидивов сохраняет свою высокую актуальность ввиду значительного медико-социального бремени, выраженного негативного влияния на качество жизни пациенток и роста показателей смертности. Высокая частота рецидивирования после комплексного лечения диктует необходимость углублённого изучения механизмов, лежащих в основе этого процесса. Местные и регионарные рецидивы существенно ухудшают долгосрочный прогноз, в связи с чем их ранняя диагностика и адекватное лечение являются приоритетными задачами современной клинической онкологии. Комплексное исследование молекулярно-биологических и клинических факторов риска рецидива способствует совершенствованию методов профилактики, диагностики, мониторинга и, в конечном итоге, повышению эффективности лечения и улучшению показателей выживаемости.

3.1. Общая характеристика больных с рецидивом рака молочной железы

С целью оценки прогностической значимости таких факторов, как репродуктивный статус, возраст пациенток, гистологическое строение первичной опухоли, её распространённость и объём проведённого лечения, было выполнено ретроспективное исследование. В исследование были включены 104 пациентки с верифицированным рецидивом РМЖ, которые обращались и наблюдались в ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗ РТ в период с 2017 по 2025 год.

Возраст пациенток на момент первичной диагностики варьировал от 24 до 78 лет, средний возраст составил 48,7 года. При анализе временных параметров установлено, что среднее время до возникновения рецидива у пациенток с сохранённым менструальным циклом было достоверно больше и составляло $32,8 \pm 4,9$ месяца, тогда как у пациенток, находящихся в менопаузе, этот показатель был равен $17,7 \pm 4,7$ месяца ($p < 0,01$). Данное различие, однако, может быть опосредовано не прямым влиянием менопаузы как таковой, а более высокой частотой встречаемости распространённых стадий и агрессивных молекулярных подтипов именно в постменопаузальной группе.

Большинство пациенток с рецидивами находились в периоде менопаузы – 62 (59,6%), тогда как у 42 (40,4%) фертильность была сохранена (таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Распределение больных с рецидивом рака молочной железы по возрасту и менструальному статусу

Возраст, лет	Менструальный цикл сохранен		Менопауза		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
≤29	1	0,96	0	0,0	1	1,0
30–39	18	17,3	3	2,9	21	20,2
40–49	21	20,2	16	15,4	37	35,6
50–59	2	1,9	28	26,9	30	28,8
60–69	0	0,0	13	12,5	13	12,5
≥70	0	0,0	2	1,9	2	1,9
Всего	42	40,4	62	59,6	104	100,0

Социальный статус выступал значимым предиктором доступности медицинской помощи. Среди обследованных преобладали домохозяйки – 57 (54,8%), что, вероятно, отражает их ограниченный доступ к регулярным скрининговым обследованиям по сравнению с социально активными женщинами. Работающие женщины составили 40 (38,5%), из них 16 (15,4%) имели высшее и 12 (11,5%) – среднее специальное образование. Наименьшую группу составили пенсионерки – 7 (6,7%).

Самообследование как метод выявления первичной опухоли преобладало в подавляющем большинстве случаев (89 пациенток; 85,6%), что характерно для регионов с недостаточным охватом маммографическим скринингом. Лишь у 4 (3,8%) пациенток опухоль была выявлена при профилактических осмотрах, у 11 (10,6%) – во время визитов к гинекологу по поводу других заболеваний. Задержка в установлении диагноза была значительной: 59 (56,7%) пациенток обратились к врачу в первые 6 месяцев от момента обнаружения симптомов, однако 15 (14,4%) отложили обращение более чем на год, что, несомненно, способствовало прогрессированию заболевания до местно-распространённых стадий.

Репродуктивный анамнез и наследственная предрасположенность играют ключевую роль в прогнозировании риска как развития, так и рецидивирования РМЖ. У пациенток с рецидивом выявлена высокая частота факторов, ассоциированных с длительной эстрогенной стимуляцией: раннее менархе (средний возраст 12,3 года), поздняя менопауза (средний возраст 47,5 года) и ожирение (23 пациентки; 22,1%). Интересно отметить, что теоретически защитные факторы, такие как многоплодные роды и длительная лактация, в данной когорте не оказали ожидаемого действия, что, вероятно, связано со снижением их влияния на фоне отягощённой наследственности и сопутствующих метаболических нарушений (таблица 3.2). Локализация первичной опухоли во многом определяет пути лимфогенного метастазирования и, следовательно, зоны возможного регионарного рецидивирования.

Таблица 3.2. - Репродуктивные характеристики и наследственная предрасположенность

Параметр	Общее количество больных (n=104)	
	Абс.	%
Репродуктивный анамнез:		
- Рожавшие	97	93,3
- Среднее число родов	3 (1-7)	
- Лактация >12 мес.	71	68,3
Характер отягощённости:		
- Неотягощённый анамнез	75	72,1
- РМЖ у родственниц 1-й линии	10	9,6
- Другие онкозаболевания	19	18,3

Верхненаружный квадрант, как область наиболее плотной лимфоидной ткани, был наиболее частой локализацией как в правой (16 случаев; 29,6%), так и в левой молочной железе (20 случаев; 40,0%). Опухоли центральной локализации преобладали справа (10 случаев; 18,5% против 4 случаев; 8,0% слева), что может быть связано с анатомическими вариациями лимфатического дренажа (таблица 3.3).

Таблица 3.3. – Локализация первичных опухолей (n=104)

Локализация	Правая молочная железа (n=54)		Левая молочная железа (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Верхненаружный квадрант	16	29,6	20	40,0
Верхневнутренний квадрант	7	13,0	7	14,0
Центральная зона	10	18,5	4	8,0
Нижние квадранты	13	24,1	10	20,0
Мультицентричные	8	14,8	9	18,0

Первичное обращение пациенток за медицинской помощью является важнейшим этапом, во многом определяющим дальнейшую судьбу, больной. Симптомы, с которыми пациентки приходят на приём, могут дать ценную информацию о характере и распространённости заболевания. В таблице 3.4 представлена структура жалоб при первичном обращении.

Таблица 3.4. – Симптомы при первичном обращении у пациенток с рецидивом рака молочной железы

Симптом	Общее количество больных (n=104)	
	Абс.	%
Пальпируемое образование в молочной железе	103	99,0
Увеличение регионарных лимфоузлов	102	98,1
Кожные изменения («лимонная корка», изъязвления)	69	66,3
Болевой синдром в молочной железе	19	18,3
Наличие язвы	10	9,6
Выделения крови из соска	2	1,9
Выделения лимфы или крови из опухоли	4	3,8
Болевой синдром в грудной клетке	1	1,0
Тяжесть в правом подреберье, диспепсия	2	1,9
Болевой синдром в позвоночнике, костях таза	2	1,9

Примечание: % от общего количества больных

Как видно из представленных данных, клиническая картина при первичном обращении носила развёрнутый характер и отражала биологическую агрессивность опухолей. Пальпируемое образование было выявлено у 103 (99,0%) пациенток, увеличение регионарных лимфоузлов – у 102 (98,1%). Кожные изменения, включая симптом «лимонной корки» и изъязвления, зарегистрированные у 69 (66,3%) больных, указывали на поражение кожи, что характерно для быстро прогрессирующих форм. Болевой синдром в молочной железе отмечался лишь у 19 (18,3%) пациенток, что подтверждает известный факт бессимптомного течения ранних стадий заболевания.

Прогностическая оценка течения РМЖ является важным аспектом клинической онкологии, определяющим стратегию лечения и мониторинга пациентов. Одним из ключевых факторов, влияющих на прогноз, является стадия заболевания на момент первичной диагностики. В таблице 3.5 представлено распределение больных с рецидивом РМЖ по стадиям первичной опухоли.

Таблица 3.5. - Распределение больных с рецидивом рака молочной железы по стадиям первичной опухоли

Стадия заболевания (по TNM)	Общее количество больных (n=104)	
	Абс.	%
Стадия 0 (TisN0M0)	0	0
Стадия I (T1N0M0)	2	1,9
Стадия IIa (T0-1N1M0, T2N0M0)	8	7,7
Стадия IIb (T2N1M0, T3N0M0)	14	13,5
Стадия IIIa (T0-3N1-2M0)	27	26,0
Стадия IIIb (T4N0-2M0)	34	32,7
Стадия IIIc (ТлюбаяN3M0)	8	7,7
Стадия IV (Тлюбая NлюбаяM1)	11	10,6

Примечание: % от общего количество больных

Как видно из данных таблицы, в исследуемой группе с рецидивом (n = 104) абсолютное большинство пациенток имели распространённые стадии, 69 пациенток (66,3%) – III стадию (IIIa, IIIb, IIIc), 11 (10,6%) – IV стадию. Ни у одной пациентки не было стадии 0. При этом у 2 (1,9%) пациенток диагностирована стадия I, у 8 (7,7%) – стадия IIa и у 14 (13,5%) – стадия IIb. Это существенно отличается от распределения по стадиям в общей популяции РМЖ и объясняет высокий риск рецидивирования в данной группе.

Результаты анализа демонстрируют чёткую обратную корреляцию между стадией первичной опухоли и временем до рецидива. У пациенток с I стадией (T1N0M0) рецидивы наблюдались редко и возникали позже (медиана времени до рецидива – 39,7 месяца). По мере прогрессирования стадии отмечалось увеличение частоты рецидивов и сокращение времени до их возникновения:

- IIa стадия: рецидив у 8 пациенток (7,7%), медиана времени до рецидива 35,9±4,3 мес.;
- IIb стадия: рецидив у 14 пациенток (13,5%), медиана 34,2±3,9 мес.;
- IIIa стадия: рецидив у 27 пациенток (26,0%), медиана 25,9±2,8 мес.;
- IIIb стадия: рецидив у 34 пациенток (32,7%), медиана 16,8±2,4 мес.;

- ШС/IV стадия: рецидив или прогрессирование у 19 пациенток (18,3%), медиана менее 12 мес.

Различия во времени до рецидива были статистически значимыми ($p < 0,05$ для стадий ША, ШВ, ШС/IV по сравнению со стадиями I и IIА).

Распространённость опухолевого процесса (категория Т) также коррелировала с частотой рецидивов. Наибольшая доля рецидивов (40 случаев; 38,5%) зарегистрирована при категории Т4, за которой следуют Т3 (31 случай; 29,8%), Т2 (25 случаев; 24,0%) и Т1 (7 случаев; 6,7%). Время до рецидива закономерно сокращалось по мере увеличения размера опухоли: $38,7 \pm 4,2$ месяца при Т1, $29,7 \pm 3,4$ месяца при Т2, $19,9 \pm 3,6$ месяца при Т3 и $15,8 \pm 2,4$ месяца при Т4 ($p < 0,05$ для Т2, $p < 0,001$ для Т3 и Т4 по сравнению с Т1).

Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (категория N) также является значимым прогностическим фактором. У пациенток с метастатическим поражением лимфоузлов (71 пациентка, 68,3%) рецидивы возникали в более ранние сроки ($25,5 \pm 4,6$ месяцев), чем у пациенток без метастазов (N0, 33 пациентки, 31,7%; $41,7 \pm 5,4$ месяцев) ($p < 0,05$).

Гистологическое строение РМЖ – ключевой фактор, определяющий клиническое течение и выбор лечения. Морфологические характеристики, такие как гистологический тип и степень дифференцировки, отражают биологические особенности опухолевых клеток и влияют на скорость роста, инвазию и метастазирование. Определение гистологического типа позволяет подбирать персонализированные стратегии лечения, а оценка лечебного патоморфоза необходима для определения чувствительности к терапии и прогнозирования риска рецидива. Результаты таблицы 3.6 демонстрируют зависимость характеристик рецидивов от гистологического типа и степени лечебного патоморфоза.

Таблица 3.6. - Характеристика рецидивов рака молочной железы в зависимости от гистологического типа и степени лечебного патоморфоза

Характеристика опухоли	Общее количество больных (n=104), n (%)
Гистологический тип:	
Протоковая карцинома	64 (61,5%)
Дольковая карцинома	20 (19,2%)
Смешанная карцинома	12 (11,5%)
Другие типы	8 (7,7%)
Степень дифференцировки (Grade):	
G1 (высокая)	18 (17,3%)
G2 (умеренная)	43 (41,3%)
G3 (низкая)	43 (41,3%)
Лечебный патоморфоз (степень регрессии):	
I степень (минимальный ответ)	29 (27,9%)
II степень (частичный ответ)	19 (18,3%)
III степень (полный/почти полный)	8 (7,7%)
Не оценивался (не получал НАХТ)	48 (46,1%)

Примечание: % от общего количество больных

Представленные данные демонстрируют преобладание гистологически агрессивных форм с низкой степенью дифференцировки. Структура гистологических типов соответствует классическому распределению при РМЖ с доминированием инвазивной протоковой карциномы (61,5%). Выявлена чёткая взаимосвязь между степенью дифференцировки и риском рецидива: высокодифференцированные опухоли (G1) характеризовались наименьшей частотой рецидивов (17,3%), тогда как низкодифференцированные (G3) – наибольшей (41,3%). Сроки появления рецидива также зависели от степени дифференцировки и медиана времени до рецидива при G1 составила $40,5 \pm 3,7$ месяца, при G2 – $31,4 \pm 3,3$ месяца, а при G3 – $23,7 \pm 2,8$ месяца ($p < 0,05$ между группами).

Анализ лечебного патоморфоза выявил значительную долю пациенток с резистентностью к неoadъювантной химиотерапии: минимальный ответ (I степень) отмечен у 27,9% больных, в то время как полный или почти полный ответ (III степень) достигнут лишь у 7,7%. У 46,1% пациенток оценка патоморфоза не проводилась в связи с отсутствием показаний к неoadъювантной терапии. Зависимость времени до рецидива от степени

лечебного патоморфоза подтверждает его высокую прогностическую значимость: пациентки с I степенью ответа имели медиану безрецидивной выживаемости $19,7 \pm 3,7$ месяца, при II степени – $33,3 \pm 4,1$ месяца, а при III степени – $37,5 \pm 5,2$ месяца ($p < 0,05$ между I и II/III степенями).

ИГХ исследование является краеугольным методом в современной патоморфологической диагностике, позволяющим визуализировать и количественно оценивать экспрессию специфических белков непосредственно в ткани опухоли. В контексте РМЖ ИГХ приобретает особую значимость, так как предоставляет важную информацию о молекулярно-биологических характеристиках опухоли, определяющих её биологическое поведение, прогноз и чувствительность к различным видам терапии. Определение статуса рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2 является стандартом в диагностике РМЖ и лежит в основе классификации опухолей на молекулярные подтипы. С этой целью нами был проведён анализ результатов ИГХ-исследования первичной опухоли до появления рецидива у наблюдаемых больных (таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Распределение иммуногистохимических маркеров и молекулярных подтипов у пациенток с рецидивом рака молочной железы по данным первичной опухоли

ИГХ-показатель	Общее количество пациенток (n=104)			
	N	%	Ki-67 (низкий $\leq 20\%$)	Ki-67 (высокий $> 20\%$)
Рецепторный статус:				
РЭ положительный	80	76,9%	24 (30,0%)	56 (70,0%)
РП положительный	71	68,3%	26 (36,6%)	45 (63,4%)
HER2 положительный	27	26,0%	4 (14,8%)	23 (85,2%)
Трижды негативный	11	10,7%	0 (0%)	11 (100%)
Молекулярные подтипы:				
Люминальный А (РЭ+/РП+, HER2-)	24	23,1%	24 (100%)	0 (0%)
Люминальный В HER2- (РЭ+/РП±, HER2-)	42	40,4%	0 (0%)	42 (100%)
Люминальный В HER2+ (РЭ+/РП±, HER2+)	14	13,5%	2 (14,3%)	12 (85,7%)
HER2+ нелюминальный (РЭ-/РП-, HER2+)	13	12,5%	2 (15,4%)	11 (84,6%)
Трижды негативный (РЭ-/РП-, HER2-)	11	10,6%	0 (0%)	11 (100%)

Результаты показали, что значительная часть пациенток с рецидивом имела гормон-рецептор-позитивный статус первичной опухоли: положительный статус РЭ выявлен у 80 из 104 пациенток (76,9%), положительный статус РП – у 71 (68,3%). Положительный статус HER2 обнаружен у 27 (26,0%) пациенток, а трижды негативный РМЖ диагностирован у 11 (10,6%). Распределение по молекулярным подтипам выявило преобладание люминального В HER2-негативного подтипа (40,4%) и люминального А (23,1%).

РМЖ представляет собой сложную клиническую проблему ввиду выраженной гетерогенности своего течения и клинических проявлений. Выбор рациональной и адекватной терапевтической стратегии требует тщательного учёта множества факторов, влияющих на прогноз и выживаемость. Хотя хирургическое вмешательство остаётся краеугольным камнем лечения, его эффективность напрямую зависит от радикальности выполнения и неразрывно связана с адекватностью адъювантной терапии. Недостаточный местный контроль существенно повышает риск развития местного рецидива и негативно сказывается на показателях общей выживаемости. Достижение эффективного местно-регионарного контроля является приоритетной задачей современной онкологии. Современные протоколы лечения стремятся к максимальной индивидуализации, учитывая молекулярно-генетические характеристики опухоли, стадию заболевания и общее состояние пациентки.

В исследуемой группе таргетная терапия (трастузумаб) в рамках первичного лечения была назначена 21 пациентке (20,2%) с HER2-положительным статусом опухоли. Среди методов лечения доминировали комплексные подходы с использованием неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Анализ показал, что 56 пациенток (53,8%) получали НАХТ перед хирургическим вмешательством. Хирургические подходы характеризовались преобладанием радикальных вмешательств (мастэктомия у 95 пациенток, 91,3%). У 20 пациенток (19,2%) хирургическое лечение сочеталось с

оварэктомией. Комплексные методы лечения (два и более метода) получили 102 пациентки (98,1%) – при этом одна пациентка получила только химиоиммунотерапию без операции, а одна – только хирургическое лечение. Пациентки, получавшие НАХТ, имели более короткую медиану безрецидивного интервала ($24,3 \pm 3,1$ мес.) по сравнению с пациентками, которым химиотерапия проводилась в адъювантном режиме ($32,7 \pm 4,2$ мес.; $p < 0,05$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Варианты комбинированного лечения первичного рака молочной железы

Метод лечения	Общее количество пациенток (n=104)	
	Абс.	%
Только хирургический	1	1,0
Хирургический + ЛТ + ХТ + гормоны	20	19,2
Предоперационная ЛТ + хирургия + ХТ + гормоны	15	14,4
Хирургический + ХТ + гормоны	9	8,7
НАХТ + хирургия + ЛТ + ХТ + гормоны	22	21,2
НАХТ + хирургия + ХТ + ЛТ	7	6,7
НАХТ + хирургия + ХТ + гормоны	8	7,7
НАХТ + хирургия + ХТ + таргетная терапия* + ЛТ/гормоны	19	18,3
ХТ + иммунотерапия	1	1,0
Комбинированная терапия**	2	1,9

Примечание: * таргетная терапия (трастузумаб) применялась у HER2-позитивных пациенток; **Комбинированная терапия включала химиотерапию, бисфосфонаты, иммунотерапию и хирургические вмешательства

Анализ медианы времени до возникновения рецидива у пациенток с РМЖ позволяет оценить темпы прогрессирования заболевания и выявить прогностически значимые факторы. Продолжительность периода ремиссии до рецидива отражает биологическую агрессивность опухоли и эффективность проведённого лечения. Распределение больных в зависимости от времени возникновения рецидива представлено на рисунке 3.1.

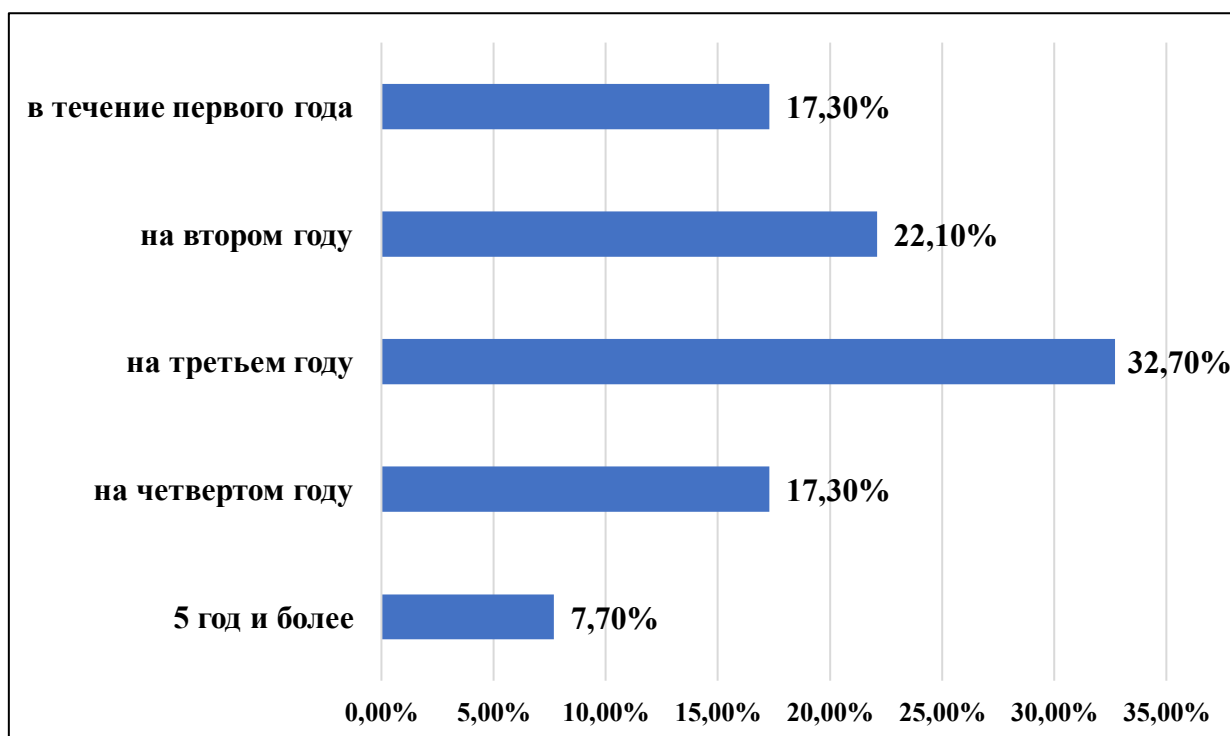


Рисунок 3.1. – Распределение больных с рака молочной железы в зависимости от времени возникновения рецидива (n=104)

Как видно из данных рисунка, пик выявления рецидивов приходится на третий год наблюдения, составив 32,7%. Высокий уровень рецидивирования отмечен также в течение первого (20,2%) и второго (22,1%) годов. На четвёртом году наблюдения доля рецидивов несколько снизилась до 17,3%. Самая низкая частота выявления рецидивов наблюдается в сроки от пяти лет и более – 7,7%.

По характеру рецидивного поражения у 59 пациенток (56,7%) отмечено наличие единичных рецидивных узлов, а у 45 (43,3%) – множественное поражение. У 9 пациенток (8,7%) выявлен распад и изъязвление рецидивного узла, у 12 (11,5%) рецидив имел инфильтративный характер роста по типу панцирного рака. Срок появления одиночных и множественных образований оказался практически одинаковым (медиана $31,6 \pm 6,8$ и $28,3 \pm 4,6$ месяца соответственно; $p > 0,05$), однако был достоверно ниже для рецидивов, протекающих по типу лимфангита или панцирного рака – $9,2 \pm 5,4$ месяца ($p < 0,01$).

По локализации первого проявления прогрессирования заболевания отдалённые метастазы выявлены у 68 пациенток (65,4%), ипсилатеральные

местные или регионарные рецидивы – у 21 пациентки (20,2%), из которых 20 были представлены инвазивным раком, а 1 – протоковой карциномой *in situ*, новые контралатеральные первичные опухоли диагностированы у 15 пациенток (14,4%).

Сопутствующие заболевания существенно влияют на терапевтические решения и переносимость лечения. В связи с этим мы изучили частоту встречаемости сопутствующей патологии у пациенток с рецидивом РМЖ (рисунок 3.2).

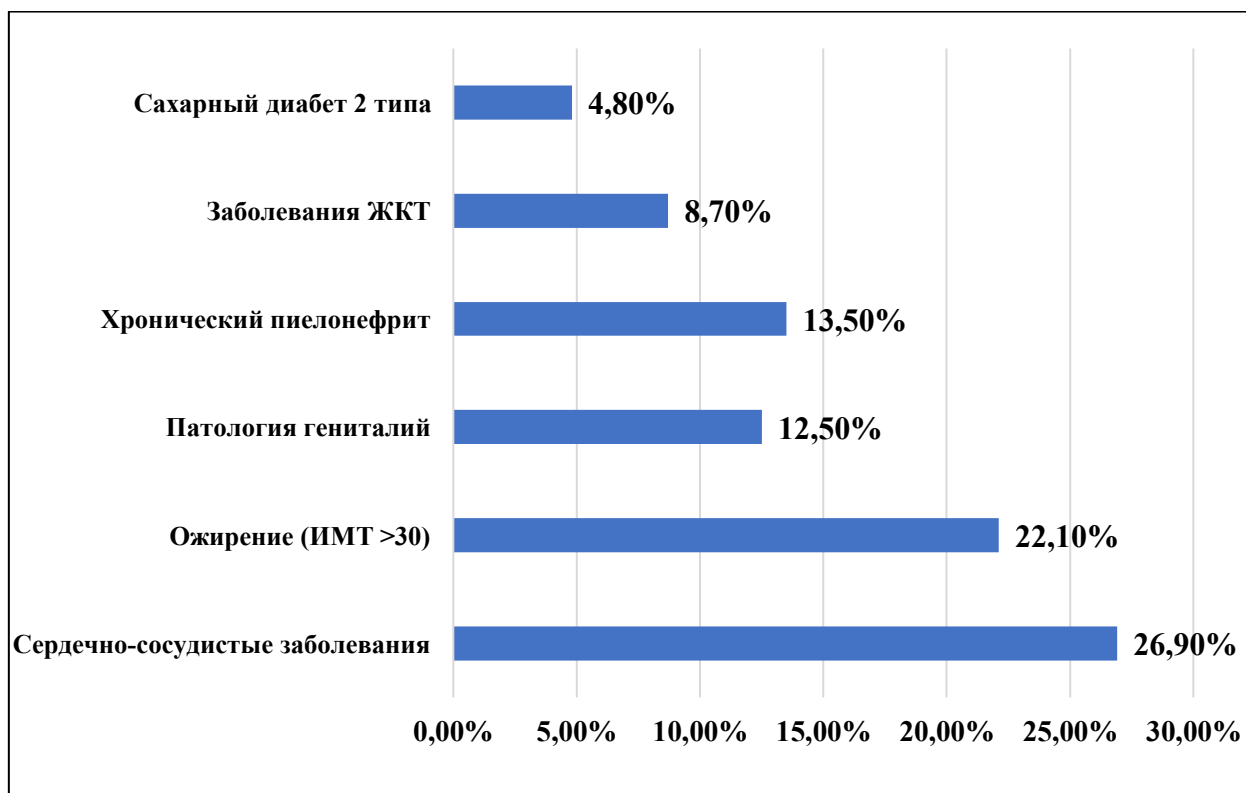


Рисунок 3.2. – Сопутствующие заболевания у пациенток с рецидивом рака молочной железы (n=104)

Как видно из данных рисунка, у пациенток с рецидивом РМЖ наиболее частым коморбидным состоянием являлась сердечно-сосудистая патология, диагностированная у 26,9% обследованных. Преобладание сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток старше 60 лет и нейровегетативных расстройств у молодых больных требовало дифференцированного подхода к терапии. Ожирение, выявленное у 23 пациенток (22,1%), ассоциировалось с худшими показателями безрецидивной выживаемости.

Симптоматика при диссеминации процесса характеризовалась преобладанием конституциональных симптомов над специфическими жалобами. Доминирование астенического синдрома и потери веса отражает системное воздействие опухоли на организм, в то время как органоспецифические симптомы коррелировали с локализацией метастазов. Высокая частота психоневрологических нарушений подчёркивала необходимость включения паллиативной помощи в лечебный процесс (рисунок 3.3).

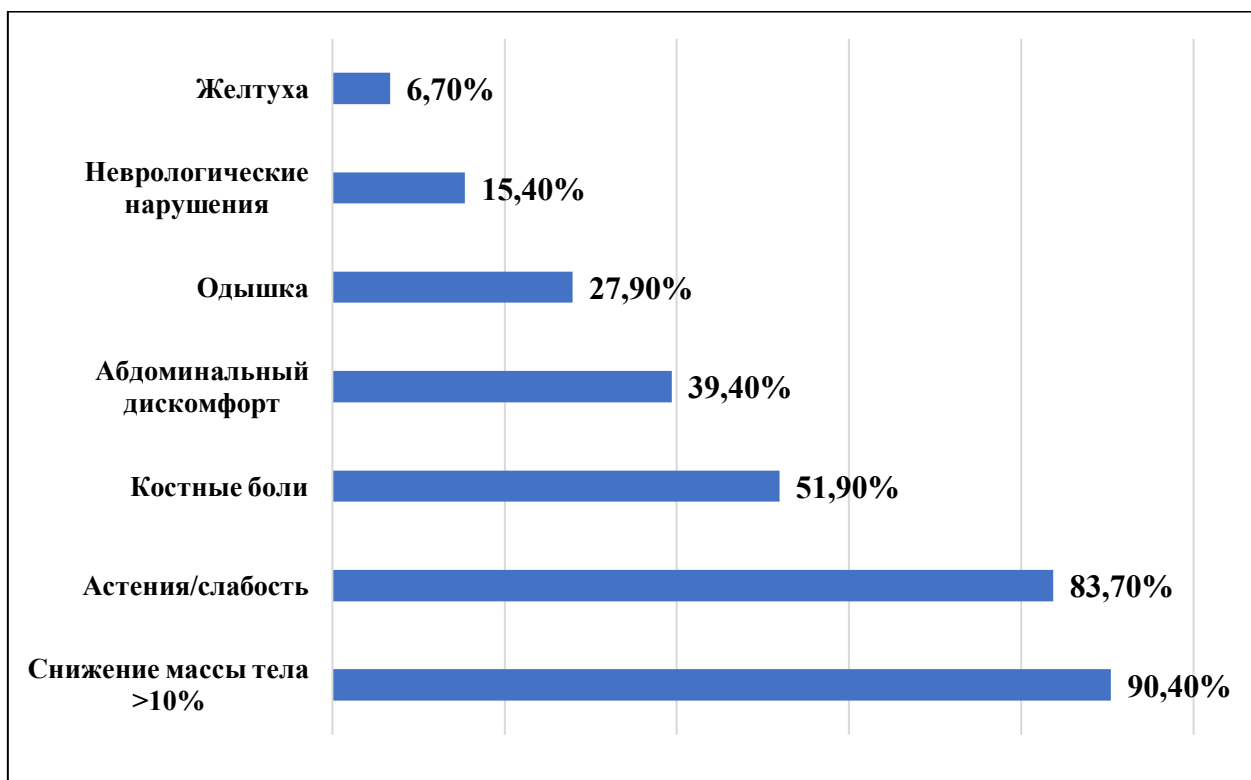


Рисунок 3.3. – Симптомы при рецидиве рака молочной железы (n=104)

Таким образом, полученные данные подтверждают комплексный характер факторов, влияющих на рецидивирование РМЖ, и обосновывают необходимость разработки персонализированных стратегий наблюдения и лечения с учётом всей совокупности клинических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик как первичной опухоли, так и самого пациента.

3.2. Рецидивы рака молочной железы с учетом молекулярно-биологических особенностей

Многочисленные факторы определяют риск развития рецидива и отдалённого метастазирования РМЖ. Эти факторы включают как биологические характеристики самой опухоли, так и индивидуальные особенности пациентки. К факторам высокого риска традиционно относят: молодой возраст (моложе 40 лет), большие размеры первичной опухоли (категории T3–T4), наличие лимфогенного метастазирования (N+), отрицательный статус РЭ и РП, высокую экспрессию HER2/neu (для соответствующих подтипов), высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 (более 20–30%), а также низкую степень дифференцировки опухоли (G3). Напротив, РМЖ с положительным рецепторным статусом, низким Ki-67 и высокой степенью дифференцировки ассоциируется с более благоприятным прогнозом. Эффективность гормональной терапии находится в прямой зависимости от рецепторного статуса: при опухолях с фенотипом ER+/PR+ она достигает 70%, тогда как при отсутствии рецепторов снижается до 5–10%. Тем не менее, ответ на гормональную терапию наблюдается примерно у 30% пациенток даже при неизвестном рецепторном статусе. Отдельного внимания заслуживает ТНРМЖ, составляющий 10–15% всех случаев. Данный подтип чаще встречается у молодых женщин (моложе 50 лет) и характеризуется агрессивным течением и ранним рецидивированием, несмотря на нередко хороший начальный ответ на химиотерапию.

С учётом вышеизложенного было проведено сравнительное исследование характера и частоты рецидивов РМЖ в двух группах: основной группе (104 пациентки с верифицированным рецидивом) и контрольной группе (104 пациентки без признаков рецидива в течение минимум пяти лет наблюдения). Анализ проводился с учётом молекулярно-биологических характеристик опухоли (статус РЭ, РП, HER2, экспрессия Ki-67), стадии заболевания на момент первичного диагноза, гистологического типа, степени дифференцировки и менструального статуса пациентки. Всем участницам

исследования была выполнена гистологическая и ИГХ верификация диагноза.

На момент первичного лечения большинство пациенток в обеих группах находились в возрастной группе 40–59 лет. Средний возраст в группе с рецидивом составил 48,7 года, в контрольной группе – 50,1 года, что отражает тенденцию к более раннему рецидивированию у относительно молодых пациенток (таблица 3.9).

Таблица 3.9. – Распределение больных в зависимости от возраста в сравниваемых группах

Возраст пациентов, лет	Пациенты с рецидивом РМЖ (n=104)		Контрольная группа (n=104)		P
	Abs	%	Abs	%	
≤29	1	1,0	0	0	>0,05
30–39	21	20,2	13	12,5	0,112
40–49	37	35,6	33	31,7	0,283
50–59	30	28,8	51	49,03	<0,001
60–69	13	12,5	7	6,7	>0,05
≥70	2	1,9	0	0,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами, оценённая с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для ячеек с ожидаемыми частотами менее 5 применяли точный критерий Фишера

Анализ возрастного распределения в сравниваемых группах выявил статистически значимую диспропорцию. В контрольной группе без рецидива наблюдалось преобладание пациенток в возрастной категории 50–59 лет (49,0%), тогда как в группе с рецидивом доля пациенток этого возраста была достоверно ниже (28,8%; $p<0,001$). Напротив, в группе с рецидивом отмечалась тенденция к большей представленности более молодых возрастных групп (30–39 и 40–49 лет), однако эти различия не достигли статистической значимости. Распределение в остальных возрастных категориях (моложе 30 лет и старше 60 лет) между группами было сопоставимым, что, вероятно, связано с малым количеством наблюдений в этих подгруппах. Полученные данные указывают на потенциально более агрессивное течение заболевания у пациенток молодого и среднего возраста,

в то время как возрастная группа 50–59 лет, по-видимому, демонстрирует лучший ответ на проводимую терапию.

Учитывая выявленные возрастные различия, мы также проанализировали менструальный статус в сравниваемых группах (рисунок 3.4). Распределение больных по менструальному статусу оказалось однородным: в группе с рецидивом пациентки с сохранённым циклом составили 40,4%, в менопаузе – 59,6%; в контрольной группе эти показатели равнялись 41,30% и 58,70% соответственно ($p>0,05$).

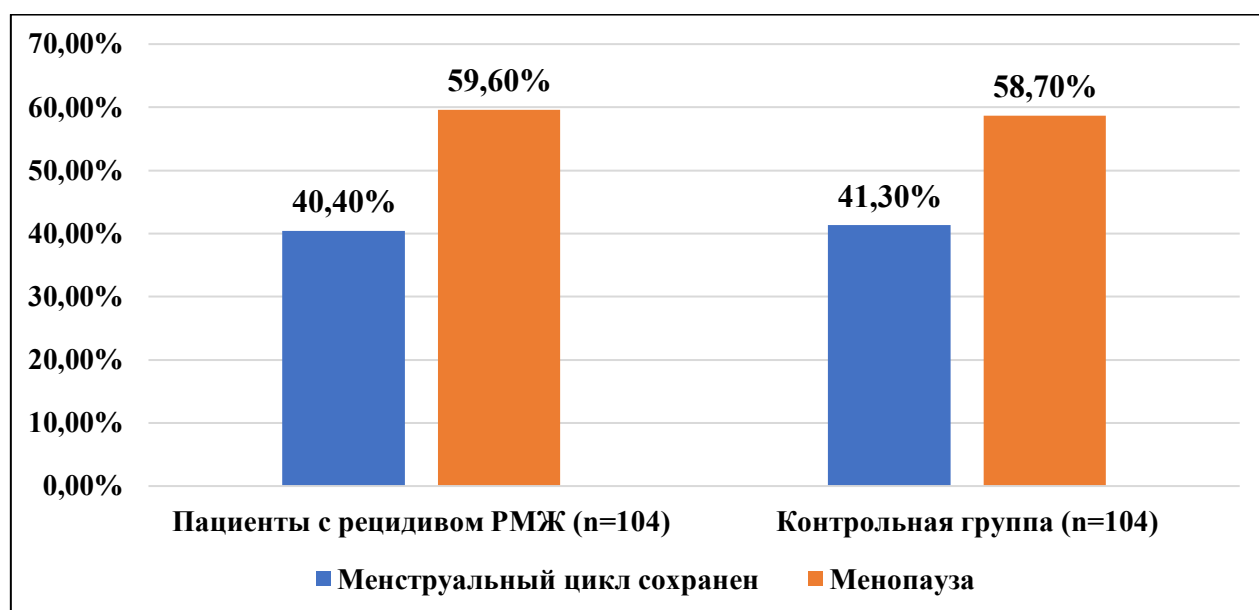


Рисунок 3.4. – Распределение больных в зависимости от менструального статуса в сравниваемых группах

Гистологическая структура опухолей молочной железы является важным прогностическим фактором, определяющим особенности течения заболевания и выбор тактики лечения. Нами был проведён сравнительный анализ распределения основных морфологических типов опухолей у пациенток с рецидивом и в контрольной группе (таблица 3.10). Как видно из данных таблицы в обеих группах наиболее часто встречающимся типом была инфильтративная протоковая карцинома: в группе с рецидивом – у 64 (61,5%) больных, в контрольной группе – у 61 (58,7%). Лобулярный рак диагностирован у 20 (19,2%) пациенток в группе с рецидивом и у 25 (24,0%) в контрольной группе. Смешанный дольково-протоковый рак выявлен у 12 (11,5%) больных в каждой из групп.

Таблица 3.10. – Распределение по гистологической структуре в сравниваемых группах

Гистологическая структура рака	Пациенты с рецидивом РМЖ (n=104)		Контрольная группа (n=104)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Инфильтративный протоковый	64	61,5	61	58,7	>0,05
Инфильтративный дольковый	20	19,2	25	24,0	>0,05
Смешанный (дольково-протоковый)	12	11,5	12	11,5	>0,05
Другие (слизистый, медуллярный и т.д.)	8	7,7	6	5,8	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами, рассчитано с использованием критерия χ^2 Пирсона; для категорий с малым числом наблюдений – точный критерий Фишера

Другие типы (муцинозный, медуллярный и др.) имелись у 8 (7,7%) пациенток в группе с рецидивом и у 6 (5,8%) – в контрольной. Статистически значимых различий в распределении гистологических типов между группами не выявлено ($p>0,05$ для всех сравнений).

Анализ распределения пациенток по стадиям TNM выявил статистически значимые различия между группой с рецидивом и контрольной группой (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Распределение больных с раком молочной железы по стадиям TNM в сравниваемых группах

Стадия TNM	Пациенты с рецидивом РМЖ (n=104)		Контрольная группа (n=104)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
стадия 0 TisN0M0	0	0	13	12,5	<0,0001
стадия I T1N0M0	2	1,9	39	37,5	<0,0001
стадия IIA T0-2N0-1M0	8	7,7	36	34,6	<0,0001
стадия IIB T2-3N0-1M0	14	13,5	9	8,7	0,25
стадия IIIA T0-3N1-2M0	27	26,0	5	4,8	<0,0001
стадия IIIB T4N0-2M0	34	32,7	2	1,9	<0,0001
стадия IIIC ТлюбаяN3M0	8	7,7	0	0	<0,0001
стадия IV ТлюбаяNлюбаяM1	11	10,6	0	0	<0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами, оценённая с помощью критерия χ^2 Пирсона; для ячеек с ожидаемыми частотами <5 применяли точный критерий Фишера

Как видно из данных таблицы большинство больных с последующим рецидивом заболевания изначально имели распространённые стадии опухолевого процесса (III и IV). В то время как в контрольной группе доминировали ранние стадии (0, I и IIА). Так, на местно-распространённые стадии IIIА–IIIС при первичной диагностике приходилось 66,3% пациенток в группе с рецидивом против лишь 7,7% в контрольной группе. Стадия IV (метастатическая) была диагностирована исключительно в группе с последующим рецидивом (10,6%).

Оценка гистологической степени злокачественности выявила достоверные различия в распределении опухолей по критерию дифференцировки между сравниваемыми группами (таблица 3.12).

Таблица 3.12. – Распределение по степени дифференцировки (G) в сравниваемых группах

Степень дифференцировки опухоли	Пациенты с рецидивом РМЖ (n=104)		Контрольная группа (n=104)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
G I (высокая)	18	17,3	26	25,0	< 0,001
G II (умеренная)	43	41,3	63	60,6	< 0,001
G III (низкая)	43	41,3	15	14,4	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий, рассчитано с помощью критерия χ^2 Пирсона (для таблиц 2×3) с последующей оценкой стандартизированных остатков

Как видно из данных таблицы в группе пациенток с рецидивом РМЖ статистически значимо преобладали низкодифференцированные опухоли (G3), диагностированные у 41,3% больных, тогда как в контрольной группе на эту категорию приходилось лишь 14,4% случаев. Напротив, в контрольной группе отмечалось значимое преобладание высоко- и умереннодифференцированных новообразований (G1 и G2), которые в сумме составляли 85,6% по сравнению с 58,6% в группе с рецидивом.

Молекулярное подтипирование является важнейшим инструментом для прогнозирования течения и исхода РМЖ, позволяя стратифицировать пациенток на группы с различным риском рецидива. Нами была проведена оценка распределения молекулярных подтипов в группах пациенток с

рецидивом и без рецидива (таблица 3.13). Распределение по молекулярным подтипам выявило значимые различия между группами. В группе с рецидивом достоверно чаще встречались агрессивные подтипы: люминальный В HER2-негативный (высокий Ki-67), HER2-позитивный нелюминальный и ТНPMЖ. В контрольной группе преобладал люминальный А подтип, ассоциированный с наиболее благоприятным прогнозом.

Таблица 3.13. – Молекулярно-биологическая характеристика опухоли в сравниваемых группах

Молекулярно-биологический подтип	Пациенты с рецидивом РМЖ (n=104)		Контрольная группа (n=104)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Люминальный А (PЭ+ и/или РП+, HER2–, Ki-67 низкий)	24	23,1	45	43,3	<0,001
Люминальный В HER2– (PЭ+ и/или РП+, HER2–, Ki-67 высокий)	42	40,4	36	34,6	0,08
Люминальный В HER2+ (PЭ+ и/или РП+, HER2+)	14	13,5	15	14,4	0,41
HER2+ нелюминальный (PЭ–, РП–, HER2+)	13	12,5	6	5,8	<0,05
Трижды негативный (PЭ–, РП–, HER2–)	11	10,6	2	1,9	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами, рассчитано с помощью критерия χ^2 Пирсона; для подгруппы трижды негативного рака применён точный критерий Фишера

Обобщая полученные данные, можно заключить, что риск развития рецидива РМЖ формируется в результате сложного взаимодействия клинико-морфологических и молекулярно-биологических параметров. Определяющее влияние на частоту рецидивирования оказывают исходная стадия заболевания, степень гистологической дифференцировки и молекулярный подтип опухоли. Рецидивы с высокой достоверностью чаще развиваются при изначально диагностированных III–IV стадиях, низкодифференцированных новообразованиях (G3), а также при таких молекулярных вариантах, как люминальный В HER2-негативный (с высоким Ki-67), HER2-позитивный нелюминальный и трижды негативный рак. Люминальный А подтип устойчиво ассоциирован с минимальным риском

возврата болезни. Возрастной фактор проявляется в повышенной склонности к рецидивированию у пациенток молодого и среднего возраста, в то время как гистологический тип и менопаузальный статус в рамках проведённого анализа самостоятельного прогностического значения не продемонстрировали. Результаты выполненного сравнения подчёркивают необходимость интегральной оценки стадии, молекулярного подтипа и Grade при стратификации риска, формировании персонализированных программ адъювантного лечения и определении оптимальной периодичности динамического наблюдения.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ РЕБИОПСИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ

РМЖ остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире, оказывая значительное влияние на здоровье женского населения. Точная диагностика и выбор оптимальных методов лечения играют решающую роль в улучшении результатов терапии пациенток с РМЖ. Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ являются самыми высокими среди всех злокачественных опухолей у женщин. Экспрессия РЭ, РП, HER2 и белка Ki-67 routinely используется в клинической практике для классификации подтипов РМЖ, определяя выбор соответствующих лечебных подходов. Лечение и прогноз пациенток с РМЖ тесно связаны с экспрессией рецепторов в первичных опухолях. Хотя большинство пациенток подвергаются хирургическим, гормональным или химиотерапевтическим вмешательствам, всё ещё существует подгруппа, составляющая 20–30%, у которой наблюдаются рецидивы или метастазы в лимфатические узлы, грудную стенку, кости, печень и другие органы.

Принципы стратификации терапии на основе экспрессии биомаркеров широко применяются при лечении первичного РМЖ, однако рекомендации по ведению рецидивирующего и метастатического заболевания остаются предметом дискуссий. Более того, статус биомаркеров может изменяться в процессе прогрессирования опухоли и длительного применения лекарственной терапии. Накоплено всё больше доказательств того, что примерно в 30% случаев наблюдается изменённая экспрессия рецепторов в рецидивных опухолях по сравнению с первичными, что требует внесения изменений в план лечения. Непостоянство рецепторного статуса может существенно влиять на прогноз, причём утрата рецепторов, как правило, ассоциируется с ухудшением прогноза и изменением чувствительности к терапии.

4.1. Оценка изменений статуса биомаркеров между первичными и рецидивными образцами опухолевой ткани у больных с раком молочной железы

Рецидив РМЖ часто сопровождается изменениями в характеристиках опухолевых клеток, что может повлиять на чувствительность к проводимой терапии. Определение этих изменений, особенно в статусе ключевых биомаркеров, крайне важно для выбора оптимальной стратегии лечения. Изучение изменения статуса биомаркеров в рецидивных опухолях по сравнению с первичными имеет важное значение для понимания механизмов развития резистентности к терапии и адаптации опухолевых клеток.

Согласно задачам исследования, для изучения частоты и характера изменений в экспрессии ключевых биомаркеров (РЭ, РП, HER2, Ki-67), а также влияния этой вариабельности на прогноз и индивидуализацию лечения, из состава основной группы были отобраны 42 пациентки с рецидивом РМЖ, которым в период наблюдения 2017–2025 гг. выполнена биопсия рецидивного либо метастатического очага с последующим полным ИГХ-исследованием. Проанализированы следующие параметры: возраст, локализация первичной опухоли, гистологический тип и степень злокачественности, дата первичной операции, виды проведённого лечения, значения РЭ, РП, HER2 и Ki-67 в первичной опухоли, а также дата и локализация рецидива или метастаза и ИГХ-статус рецидивного поражения. Период наблюдения исчислялся от даты первичной операции до момента выявления рецидива или метастаза. Местный рецидив включал поражение ипсилатеральной молочной железы, грудной стенки или регионарных лимфатических узлов. Отдалённые метастазы охватывали поражение контралатеральной молочной железы, грудной стенки, отдалённых лимфатических узлов, костей скелета и висцеральных органов. Безрецидивная выживаемость определялась как интервал времени между первичной операцией и моментом диагностики рецидива или метастазирования. Общая характеристика 42 пациенток, составивших

проспективную подгруппу для анализа конверсии биомаркеров, приведена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Клинико-патологические характеристики пациенток с раком молочной железы (n=42)

Характеристика	Первичное поражение, n (%)	Рецидивирующее поражение, n (%)
Средний возраст, лет (диапазон)	45,4 (24–72)	48,7 (24–78)
Возраст, лет, n (%)		
≤35 лет	9 (21,4%)	5 (11,9%)
>35 лет	33 (78,6%)	37 (88,1%)
Гистологический тип, n (%)		
инфильтративно-протоковый	27 (64,3%)	-
инфильтративно-дольковый	8 (19,04%)	-
смешанная карцинома	4 (9,5%)	
другие	3 (7,1%)	-
Гистологическая степень, n (%)		
G1	7 (16,7%)	Неприменимо
G2	17 (40,5%)	
G3	18 (42,8%)	
Стадия (T), n (%)		
T1	5 (11,9%)	Неприменимо
T2	19 (45,2%)	
T3	12 (28,6%)	
T4	6 (14,3%)	
Поражение лимфоузлов (N), n (%)		
N0	8 (19,0%)	Неприменимо
N1	16 (38,1%)	
N2	9 (21,4%)	
N3	7 (16,7%)	
Неизвестно	2 (4,8%)	
Характер терапии, n (%)		
Хирургическое вмешательство	42 (100%)	-
Гормональная терапия	21 (50,0%)	-
Химиотерапия	40 (95,2%)	-
Таргетная терапия	9 (21,4%)	-
Локализация метастазов, n (%)	-	
Местный рецидив		11 (26,2%)
Отдаленные метастазы		31 (73,8%)

Примечание: % от общего количество больных

Как видно из данных таблицы на момент первичной диагностики большинство (78,6%) были старше 35 лет; средний возраст в группе составил 45,4 года (диапазон 24–72 года), а на момент выявления рецидива – 48,7 года (диапазон 24–78 лет). Доминирующим гистологическим типом была инвазивная протоковая карцинома (64,3%). По степени дифференцировки преобладали умеренно- и низкодифференцированные опухоли: G2 – у 40,5%,

G3 – у 42,8%. Размер первичного узла чаще соответствовал категориям T2 (45,2%) и T3 (28,6%). Поражение регионарных лимфатических узлов зафиксировано более чем у 80% пациенток, при этом наиболее частой была степень N1 (38,1%). Всем пациенткам выполнено хирургическое вмешательство; 95,2% получали химиотерапию, 50,0% – гормональную терапию, и 21,4% - таргетную терапию.

Анализ локализации рецидивов показал, что в большинстве случаев наблюдались отдалённые метастазы (31 пациентка; 73,8%), тогда как местный рецидив встречался реже (11 пациенток; 26,2%). Среди отдалённых метастазов наиболее часто выявлялись метастазы в печень (11 из 31; 35,5%), плевру (7 из 31; 22,6%), кожу (4 из 31; 12,9%), лимфатические узлы (5 из 31; 16,1%) и другие органы (4 из 31; 12,9%) (рисунок 4.1).

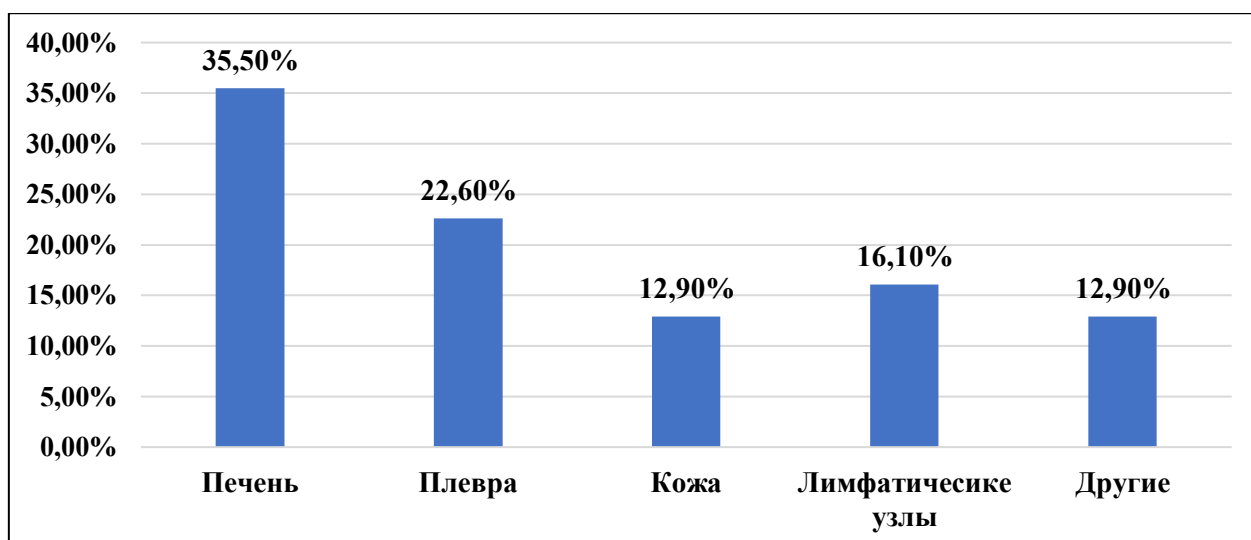


Рисунок 4.1. – Распределение локализаций отдалённых метастазов при рецидиве опухоли (n=31)

На рисунке 4.2 представлены примеры визуализации метастатического поражения внутренних органов и костной системы у пациенток исследуемой группы.

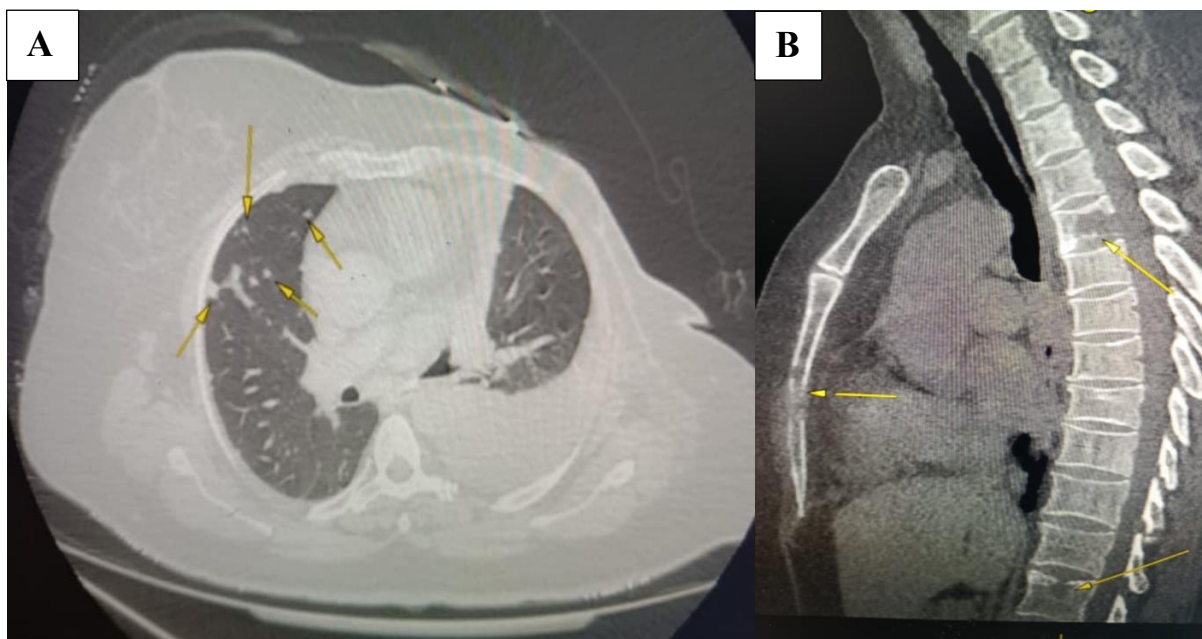


Рисунок 4.2. – Примеры множественного метастатического поражения органов и тканей при раке молочной железы (КТ-визуализация): А – КТ органов грудной клетки (легочное окно, аксиальный срез): мелкие множественные очаги в паренхиме правого легкого (указаны стрелками). В – КТ органов грудной клетки и позвоночника (костное окно, сагиттальная проекция): диффузные склеротические (остеобластические) изменения тел грудных позвонков и грудины, соответствующие вторичному поражению скелета (остеобластические mTS, указаны стрелками)

Анализ временных параметров развития рецидива РМЖ представляет особую ценность для понимания биологического поведения опухоли. Временной интервал между первичным диагнозом и возникновением рецидива является важным прогностическим фактором, отражающим как биологические особенности новообразования, так и эффективность проведённого лечения. Для определения временных характеристик развития рецидива был проведён анализ периода от начала заболевания до момента возникновения рецидива. Результаты показали, что наибольшая доля рецидивов (35,7%) зафиксирована в интервале от 24 до 36 месяцев после начала заболевания. На втором месте по частоте – рецидивы, возникшие в срок до 24 месяцев (28,6%). Период от 36 до 60 месяцев охватывает 23,8% случаев. Реже всего рецидивы происходили позднее 60 месяцев – в 11,9% случаев (5 пациентки) (рисунок 4.3).

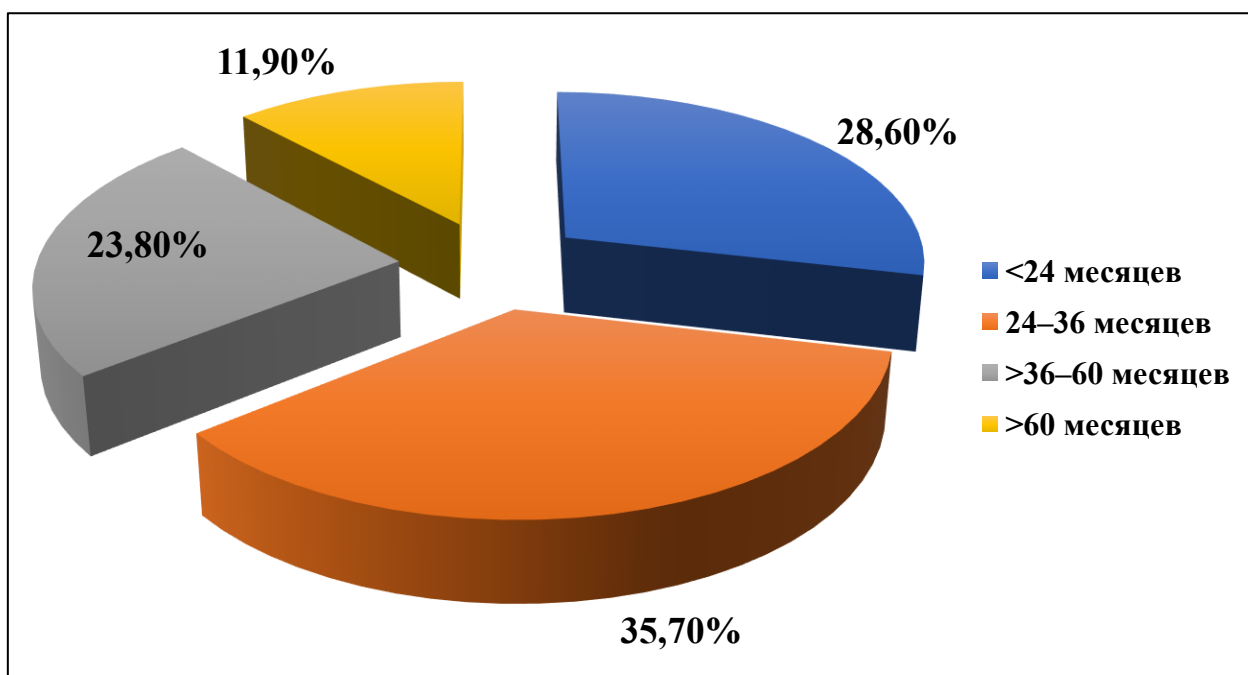


Рисунок 4.3. - Период от начала заболевания до его рецидива (n=42)

Сравнительный анализ экспрессии ключевых биологических маркеров между первичными и метастатическими очагами имеет принципиальное значение для современной онкологии. Многочисленные исследования подтверждают существование значительной гетерогенности рецепторного статуса в процессе прогрессирования заболевания, что может существенно влиять на терапевтический ответ.

С целью оценки динамики молекулярно-биологических характеристик РМЖ было проведено сравнение экспрессии РЭ, РП и HER2 в первичных опухолях и рецидивирующих поражениях. Анализ экспрессии РЭ показал умеренное, но статистически значимое согласие между первичными и рецидивирующими очагами, что подтверждается коэффициентом каппы Коэна, равным 0,569 ($p < 0,001$). Хотя большинство первичных опухолей были РЭ-положительными (66,7%), доля положительных результатов в рецидивах несколько снизилась до 57,1%, что свидетельствует о частичной потере экспрессии РЭ у части пациенток при прогрессировании заболевания. Согласие по статусу РП было ниже, характеризуясь слабым уровнем (коэффициент каппы Коэна = 0,377; $p = 0,0014$). Отмечено более выраженное снижение доли РП-положительных опухолей при рецидиве: с 59,5% в

первичных до 40,5% в рецидивирующих поражениях, что указывает на более частую потерю экспрессии этого рецептора. Наиболее низкий уровень согласия, классифицируемый как очень слабое, был выявлен для статуса HER2 (коэффициент каппы Коэна = 0,152; $p=0,203$). Важно отметить, что, несмотря на относительно стабильное процентное соотношение HER2-положительных опухолей между первичными (26,2%) и рецидивирующими (28,6%) поражениями, крайне низкое значение каппы и отсутствие статистической значимости ($p>0,05$) указывают на высокую индивидуальную изменчивость статуса HER2. Это означает, что у отдельных пациенток происходило как приобретение, так и потеря экспрессии HER2 при рецидиве, что приводит к низкому общему согласию, даже если общие процентные показатели меняются незначительно. Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 также демонстрировала слабое согласие между первичными и рецидивирующими поражениями (коэффициент каппы Коэна = 0,401; $p=0,0006$). При этом доля опухолей с высокой экспрессией Ki-67 несколько возросла в рецидивирующих поражениях: с 66,7% до 69,0% (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Изменение статуса рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и HER2 между первичной опухолью и рецидивирующими/метастатическими поражениями (n=42)

Рецептор	ИГХ-статус	Первичное поражение, n (%)	Рецидивирующее поражение, n (%)	Каппа-коэффициент (κ)	p
РЭ	Положительный (+)	28 (66,7%)	24 (57,1%)	0,569	<0,001
	Отрицательный (-)	14 (33,3%)	18 (42,9%)		
РП	Положительный (+)	25 (59,5%)	17 (40,5%)	0,377	0,0014
	Отрицательный (-)	17 (40,5%)	25 (59,5%)		
HER2	Положительный (+)	11 (26,2%)	12 (28,6%)	0,152	0,203
	Отрицательный (-)	31 (73,8%)	30 (71,4%)		
Ki-67	Высокая экспрессия(>20%)	28 (66,7%)	29 (69,0%)	0,401	0,0006
	Низкая экспрессия	14 (33,3%)	13 (31,0%)		

Примечание: p – значимость каппа-коэффициента Коэна. Интерпретация к возможна только при $p<0,05$. Для HER2 ($p=0,203$) согласие статистически не подтверждено

Для более детального анализа изменений в биологических характеристиках опухолей при прогрессировании заболевания было проведено молекулярное подтипирование первичных и рецидивирующих опухолей в данной группе. Общие результаты распределения молекулярных подтипов между первичными и рецидивирующими поражениями в исследуемой группе представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. – Фенотипические изменения молекулярных подтипов рака молочной железы при прогрессировании заболевания (n=42)

Подтип	Первичное поражение, n (%)	Рецидивирующее поражение, n (%)
Люминальный А	4 (9,5%)	2 (4,8%)
Люминальный В (HER2+)	9 (21,4%)	8 (19,0%)
Люминальный В (HER2-)	16 (38,1%)	17 (40,5%)
Нелюминальный HER2- позитивный	7 (16,7%)	8 (19,0%)
ТНРМЖ	6 (14,3%)	7 (16,7%)

Анализ распределения молекулярных подтипов выявил определённые фенотипические сдвиги при рецидиве заболевания. Отмечается снижение частоты люминального А подтипа с 9,5% в первичных опухолях до 4,8% в рецидивирующих поражениях, что может быть связано с утратой гормональной чувствительности части опухолей. Одновременно наблюдается тенденция к увеличению доли люминального В (HER2–) с 38,1% до 40,5%, нелюминального HER2-позитивного подтипа с 16,7% до 19,0%, а также трижды негативного рака молочной железы с 14,3% до 16,7%. Люминальный В (HER2+) подтип продемонстрировал незначительное снижение своей представленности – с 21,4% до 19,0%.

Таким образом, у 10 из 42 пациенток (23,8%) нашей группы были выявлены значимые изменения ИГХ-статуса опухоли при рецидиве по сравнению с первичным очагом. Данное несоответствие является критическим аспектом в понимании биологической эволюции опухолевого процесса. На рисунке 4.4 представлена структура изменений молекулярного подтипирования у этих 10 пациенток.

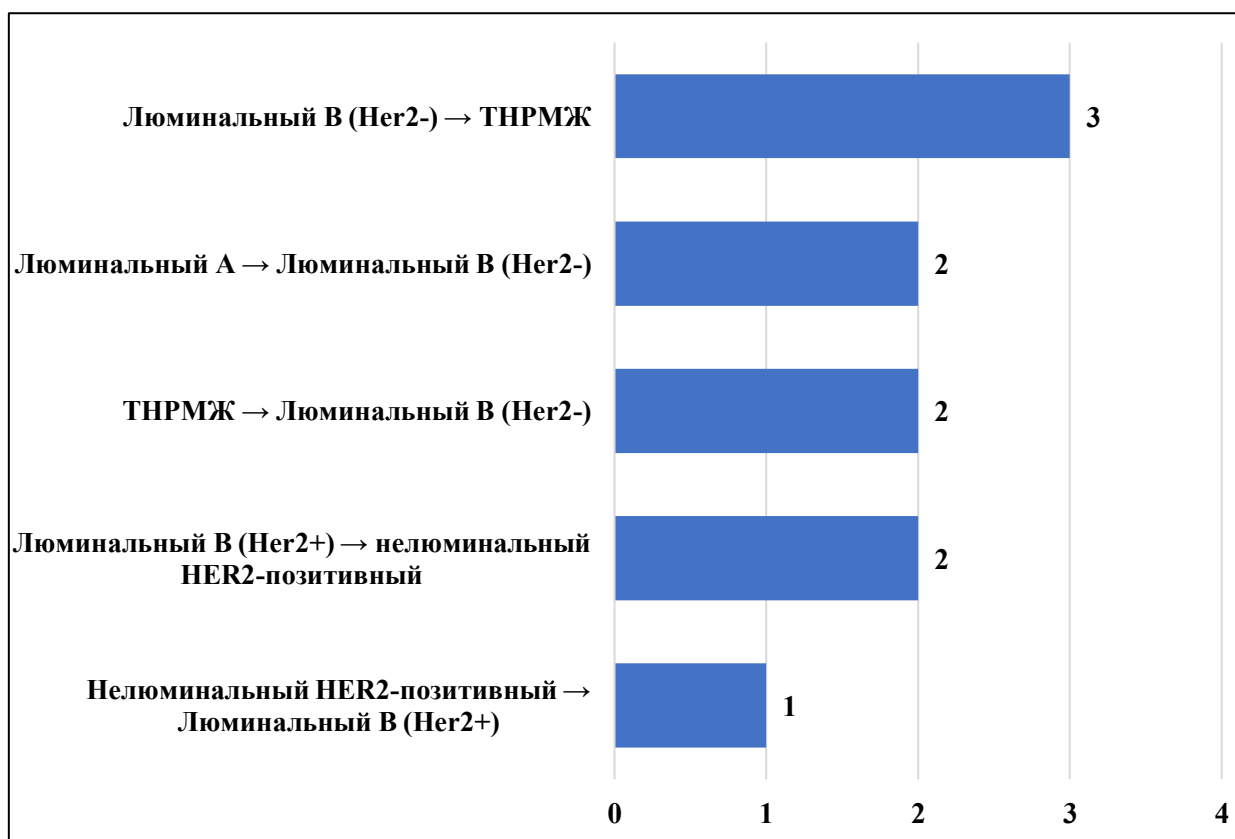


Рисунок 4.4. – Изменения в молекулярном подтипировании первичных и метастатических поражений (n=10)

Как видно из данных рисунка, наиболее частым переходом является трансформация люминального В (HER2–) подтипа в трижды негативный рак (3 случая), что может свидетельствовать о потере рецепторной экспрессии и приобретении более агрессивного фенотипа опухоли. Кроме того, зафиксированы следующие трансформации: люминальный А в люминальный В (HER2–) (2 случая), трижды негативный рак в люминальный В (HER2–) (2 случая), люминальный В (HER2+) в HER2-положительный нелюминальный (2 случая) и HER2-положительный нелюминальный в люминальный В (HER2+) (1 случай).

Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от динамики рецепторного статуса представляет особый интерес для понимания прогностической значимости этих изменений. В таблице 4.4 систематизированы данные о медиане БРВ при различных комбинациях статуса биомаркеров в первичных и метастатических очагах.

Таблица 4.4. – Анализ выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости (в месяцах) и 95% доверительный интервал у пациенток с различным рецепторным статусом первичных и метастатических поражений

Первичное поражение	Рецидивирующее поражение	Медиана БРВ (месяцы)	95% ДИ
РЭ+	РЭ+	31	28,1–33,9
РЭ+	РЭ-	26	21,8–30,2
РЭ-	РЭ+	28	9,8–46,2
РЭ-	РЭ-	22	17,3–26,7
РП+	РП+	25	20,5–29,5
РП+	РП-	30	27,6–32,5
РП-	РП+	25	14,2–35,8
РП-	РП-	22	16,7–27,3
HER2+	HER2+	22	18,8–25,2
HER2+	HER2-	25	14,2–35,8
HER2-	HER2+	38	24,2–51,8
HER2-	HER2-	26	23,5–28,5
Ki67 высокая	Ki67 высокая	15	12,3–17,7
Ki67 высокая	Ki67 низкая	26	23,8–28,2
Ki67 низкая	Ki67 высокая	24	15,4–32,6
Ki67 низкая	Ki67 низкая	31	17,2–44,8

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами подтверждены лог-ранговым тестом

Как видно из данных таблицы, существуют выраженные корреляции между динамикой биомаркеров и прогностическими исходами. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациенток с сохранением высокой пролиферативной активности на протяжении всего заболевания: медиана БРВ составила всего 15 месяцев при стабильно высокой экспрессии Ki-67 как в первичной опухоли, так и в метастатических очагах. Этот феномен отражает сохранение агрессивного биологического поведения опухоли, устойчивого к проводимой терапии. Принципиально иная динамика отмечена при изменении статуса HER2. У пациенток с исходно HER2-негативными опухолями, приобретших HER2-позитивность в метастазах, зафиксирована максимальная медиана БРВ – 38 месяцев. Такое улучшение прогноза может быть объяснено появлением мишени для таргетной терапии, что открывает возможности для эффективного контроля заболевания при рецидиве.

Значимое ухудшение выживаемости ассоциировалось с потерей гормональной чувствительности по рецептору эстрогена. Переход от РЭ-позитивного статуса в первичной опухоли к РЭ-негативному в метастазах сопровождался снижением медианы БРВ на 5 месяцев по сравнению с сохранением позитивности (26 против 31 месяца). Для рецептора прогестерона статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости не выявлено ($p > 0,05$). Наихудшие показатели выживаемости отмечались при стабильно негативном статусе ключевых биомаркеров. Медиана БРВ составила 22 месяца для пациенток с устойчиво негативными РЭ и РП и 22 месяца – при стабильной HER2-негативности. Такие результаты подчёркивают ограниченные возможности терапии при отсутствии молекулярных мишеней, что соответствует агрессивному течению заболевания.

Для оценки влияния предшествующей терапии на стабильность рецепторного статуса был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. Все пациентки ($n=42$) имели полную информацию о проведённом лечении. Гормональная терапия была назначена 21 пациентке, химиотерапия – 40 пациенткам, а таргетная терапия – 9 пациенткам. В таблице 4.5 представлены результаты оценки независимого вклада различных видов лечения в динамику биомаркеров, скорректированные на ключевые клинико-патологические факторы. Как видно из данных таблицы, гормональная терапия продемонстрировала статистически значимый протективный эффект в отношении сохранности статуса РЭ (OR=0,692; 95% ДИ 0,500–0,958; $p=0,027$), РП (OR=0,695; 95% ДИ 0,501–0,965; $p=0,030$) и HER2 (OR=0,673; 95% ДИ 0,486–0,930; $p=0,017$). Иными словами, предшествующая гормональная терапия снижала вероятность рецепторной конверсии. Для таргетной терапии зафиксирована тенденция к повышению риска изменения HER2-статуса (OR=1,374; 95% ДИ 0,911–2,073; $p=0,129$), не достигшая, однако, уровня статистической значимости. Химиотерапия не

оказала значимого влияния на стабильность ни одного из исследуемых биомаркеров.

Таблица 4.5. – Многофакторный логистический регрессионный анализ влияния предшествующей терапии на стабильность биомаркеров

Рецептор	Фактор	B	SE	Wald, (χ^2)	OR	95% ДИ	P
РЭ	Гормональная терапия	-0,368	0,166	4,920	0,692	0,500–0,958	0,027*
	Химиотерапия	-0,431	0,424	1,032	0,650	0,283–1,492	0,310
	Таргетная терапия	0,175	0,201	0,756	1,191	0,803–1,768	0,385
РП	Гормональная терапия	-0,364	0,167	4,736	0,695	0,501–0,965	0,030*
	Химиотерапия	0,318	0,427	0,555	1,374	0,595–3,174	0,456
	Таргетная терапия	-0,191	0,201	0,902	0,826	0,557–1,226	0,342
HER2	Гормональная терапия	-0,397	0,166	5,737	0,673	0,486–0,930	0,017*
	Химиотерапия	-0,314	0,460	0,464	0,731	0,296–1,802	0,496
	Таргетная терапия	0,318	0,210	2,299	1,374	0,911–2,073	0,129
Ki-67	Гормональная терапия	-0,341	0,176	3,764	0,711	0,504–1,004	0,052
	Химиотерапия	-0,180	0,428	0,177	0,835	0,361–1,934	0,674
	Таргетная терапия	0,083	0,207	0,161	1,086	0,725–1,629	0,688

Примечание: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; OR – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. $p < 0,05$.

В таблице 4.6 суммирована частота изменений рецепторного статуса в зависимости от локализации метастатического очага.

Таблица 4.6. - Описательный анализ изменений статуса рецепторов в различных местах метастазирования

Место метастаза	Всего (n=42)	Изменение РЭ	Изменение РП	Изменение HER2	Изменение Ki-67
Местный рецидив	11	3 (27,3%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)
Отдаленные метастазы, из них:	31	8 (25,8%)	11 (35,5%)	3 (9,7%)	12 (38,7%)
Печень	11	3 (27,3%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)
Плевра	7	2 (28,6%)	3 (42,9%)	0 (0%)	3 (42,9%)
Кожа	4	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)
Лимфатические узлы	5	1 (20,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)
Другие	4	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0%)	2 (50,0%)

Примечание: % рассчитаны от числа пациенток с метастазами в каждой конкретной локализации

Как видно из данных таблицы, наиболее выраженная динамика Ki-67 и РП регистрировалась при отдалённых метастазах (38,7% и 35,5% соответственно). Максимальная вариабельность HER2-статуса обнаружена при кожных (25,0%) и лимфоузловых (20,0%) метастазах. Плевральные метастазы характеризовались наибольшей частотой сдвигов гормонального профиля; изменения РП и Ki-67 отмечены в 42,9% случаев каждый. Интересно, что паттерны гетерогенности при местных рецидивах и при метастазировании в печень оказались сходными для всех четырёх маркёров.

Полученные данные демонстрируют значимую динамику возрастных показателей в процессе развития заболевания, что отражает естественное течение онкологического процесса. Выявленное преобладание инфильтративно-протокового гистологического типа соответствует мировым эпидемиологическим данным, подтверждая универсальность этой закономерности. Особого внимания заслуживает высокая частота применения химиотерапевтических режимов, что отражает современные стандарты лечения, в то время как относительно низкий процент таргетной терапии может свидетельствовать об ограниченных показаниях к её назначению в исследуемой группе. Зафиксированное распределение по стадиям и степени поражения лимфатических узлов предоставляет важную информацию о биологической агрессивности опухолей в данной когорте. Анализ динамики биомаркеров подтверждает значительную гетерогенность рецепторного статуса при прогрессировании РМЖ, особенно для рецептора прогестерона и HER2, что подчёркивает необходимость выполнения ребиопсии метастатических очагов для оптимизации лечебной тактики. Выявленные ассоциации между изменением статуса рецепторов, локализацией метастазов и безрецидивной выживаемостью, а также влияние гормональной терапии на стабильность молекулярного профиля, имеют важное клиническое значение для персонализации терапии рецидивов РМЖ.

4.2. Анализ эффективности терапии рецидивов рака молочной железы в зависимости от иммуногистохимического статуса рецидивного очага

Действующие международные и национальные клинические рекомендации по лечению рецидивного и метастатического рака молочной железы единодушны в необходимости повторного определения ИГХ-профиля опухоли, если существует техническая возможность выполнить биопсию доступного очага. Данное требование продиктовано накопленными к настоящему времени данными о частоте дискордантности рецепторного статуса между первичной и рецидивной опухолью, которая, по сведениям различных исследователей, колеблется в пределах 10–40% и способна затрагивать как рецепторы стероидных гормонов, так и статус HER2. Подобная биологическая эволюция новообразования закономерно влечёт за собой необходимость пересмотра ранее проводившейся системной терапии, поскольку опора на молекулярный портрет первичного узла в значительной части случаев приводит к назначению заведомо неэффективных режимов.

В рамках настоящего исследования для оценки клинической эффективности подхода, основанного на актуализации ИГХ-статуса, результаты лечения 42 пациенток с документированным рецидивом или отдалёнными метастазами, у которых выполнена биопсия очага и определены экспрессии РЭ, РП, HER2 и индекс Ki-67, сопоставлялись с исходами 62 пациенток, системная терапия которым при прогрессировании назначалась эмпирически на основании профиля первичной опухоли без верификации актуальных биомаркеров.

Распределение пациенток проспективной подгруппы (n=42) по молекулярным подтипам, установленным при исследовании рецидивного очага, и характеристика назначенной терапии первой линии суммированы в таблице 4.7.

Таблица 4.7. – Характер терапии рецидива/метастазов в зависимости от иммуногистохимического статуса рецидивного очага (n=42)

Молекулярный подтип рецидива	n	Системная терапия 1-й линии (наиболее частые схемы)	Местная терапия (хирургия/ЛТ)	Медиана ОВ после рецидива, мес
Люминальный А	2	Гормональная терапия (ингибиторы ароматазы, тамоксифен)	Да (2/2)	>60
Люминальный В (HER2–)	17	Гормональная терапия + химиотерапия; при прогрессировании – ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб) в комбинации с летрозолом или фулвестрантом	Да (10/17)	42,5
Люминальный В (HER2+)	8	Таргетная терапия (трастузумаб + пертузумаб) + химиотерапия (доцетаксел); при резистентности – трастузумаб дерукстекал (T-DXd)	Да (5/8)	38,0
HER2+ нелюминальный	8	Таргетная терапия (трастузумаб + пертузумаб) + химиотерапия; при прогрессировании – T-DXd	Да (4/8)	31,5
ТНРМЖ	7	Химиотерапия (доцетаксел, препараты платины) ± пембролизумаб (при PD-L1+); сацитузумаб говитекан во 2-й линии	Да (3/7)	24,0

Примечание: ОВ – общая выживаемость; ЛТ – лучевая терапия. Указанные современные препараты применялись при наличии соответствующих показаний, подтверждённых молекулярно-генетическими тестами, и доступности лекарственного обеспечения.

Выбор системной терапии закономерно варьировал в зависимости от актуального ИГХ-профиля рецидивной опухоли. При люминальном А подтипе основу лечения составляла гормональная терапия. Для люминального В (HER2–) варианта гормональная терапия во многих случаях дополнялась химиотерапией, а у больных с прогрессированием на предшествующих линиях применялись ингибиторы циклин-зависимых киназ

4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб) в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. При HER2-позитивных подтипах, как люминальном, так и нелюминальном, обязательным компонентом являлась двойная анти-HER2 блокада (трастузумаб и пертузумаб) в сочетании с таксанами; в случаях развития лекарственной устойчивости использовался конъюгат моноклонального антитела с химиопрепаратом – трастузумаб дерукстекан. В группе ТНPMЖ базовым лечением оставалась цитотоксическая химиотерапия, при наличии экспрессии PD-L1 дополнявшаяся пембролизумабом и во второй линии применялся конъюгат сацитузумаб говитекан. У 24 из 42 пациенток системная терапия сочеталась с локальными методами – хирургическим удалением рецидивных узлов или лучевой терапией, что особенно часто практиковалось при олигометастатическом поражении.

Особый интерес представлял анализ изменений лечебной тактики у 10 пациенток (23,8% от числа больных с выполненной ребиопсией), у которых зарегистрировано несоответствие молекулярного подтипа первичного и рецидивного очагов. Детальная характеристика терапии этих пациенток до и после рецидива, отражающая коррекцию лечения на основании вновь полученных данных, представлена в таблице 4.8. Как видно из данных таблицы, изменение молекулярного подтипа во всех случаях повлекло за собой принципиальную коррекцию системного лечения. Наиболее радикальные изменения наблюдались при конверсии люминального рака в трижды негативный (отмена гормональной терапии и переход на химиотерапию) либо при приобретении гормональной чувствительности исходно трижды негативными опухолями (инициация гормональной терапии). Смена HER2-статуса, а также уровня пролиферативной активности также служила основанием для пересмотра как цитостатических режимов, так и таргетных агентов. Следует отметить, что в рамках настоящего исследования тестирование на герминальные мутации BRCA1/2 не

проводилось, поэтому PARP-ингибиторы (олапариб, талазопариб) не назначались.

Таблица 4.8. – Характер терапии у пациенток с дискордантным ИГХ-статусом (n=10)

Первичный подтип	Рецидивный подтип	Терапия до рецидива (адьювантная/ неоадьювантная)	Терапия после рецидива (на основе ребиопсии)
Люминальный В (HER2–) (n=3)	ТНPMЖ	Химиотерапия (4 курса АС + 12 нед. паклитаксел) + гормональная терапия	Химиотерапия (доцетаксел или паклитаксел) + пембролизумаб (при PD-L1 CPS ≥ 10); при противопоказаниях к иммунотерапии или PD-L1 CPS < 10 – химиотерапия (капецитабин, эрибулин или гемцитабин + карбоплатин)
Люминальный А (n=2)	Люминальный В (HER2–)	Гормональная терапия (тамоксифен, ингибиторы ароматазы)	Ингибитор ароматазы + ингибитор CDK4/6 (палбоциклиб или рибоциклиб); при висцеральном кризе – гормональная терапия + химиотерапия (таксаны)
ТНPMЖ (n=2)	Люминальный В (HER2–)	Химиотерапия (4 курса АС + 12 нед. паклитаксел или доцетаксел + препараты платины)	Химиотерапия (доцетаксел) + гормональная терапия (ингибитор ароматазы); после достижения контроля – ингибитор ароматазы + ингибитор CDK4/6
Люминальный В (HER2+) (n=2)	Нелюминальный HER2+	Химиотерапия + трастузумаб + гормональная терапия	Трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел; при прогрессировании – трастузумаб дерукстекан
Нелюминальный HER2+ (n=1)	Люминальный В (HER2+)	Химиотерапия + трастузумаб	Трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел + гормональная терапия (летрозол); при прогрессировании – трастузумаб дерукстекан $\pm$ гормональная терапия

Примечание: Лекарственные схемы назначены в соответствии с актуальными международными рекомендациями и реальными возможностями лекарственного обеспечения на момент проведения исследования. Выбор конкретной схемы в каждом случае осуществлялся индивидуально с учётом предшествующей терапии, общего состояния пациентки и доступности препаратов. Назначение пембролизумаба осуществлялось только при документально подтверждённой экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 10). АС - доксорубицин + циклофосфан; PD-L1 - лиганд рецептора программируемой смерти 1

Для объективизации преимуществ подхода, ориентированного на актуальный ИГХ-статус, проведено прямое сравнение исходов лечения между группой пациенток, терапия которым назначалась на основании ребиопсии ($n = 42$), и группой, где лечение выполнялось эмпирически по профилю первичной опухоли ($n = 62$). Основные показатели эффективности представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. – Сравнение эффективности терапии между группой с верификацией иммуногистохимического статуса рецидива и группой без реоценки

Параметр эффективности	Группа с ИГХ-реоценкой ($n=42$)	Группа без ИГХ-реоценки ($n=62$)	p
ЧОО, n (%)	20 (47,6)	20 (32,3)	0,042
Полный ответ (ПО)	2 (4,8)	1 (1,6)	
Частичный ответ (ЧО)	18 (42,9)	19 (30,6)	
Стабилизация заболевания (СЗ), n (%)	15 (35,7)	24 (38,7)	0,76
Клиническая польза (ЧКП = ПО+ЧО+СП $\geq$ 24 нед.), n (%)	28 (66,7)	28 (45,2)	0,018
Прогрессирование заболевания, n (%)	7 (16,7)	18 (29,0)	0,046
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	10,2 (8,1–12,3)	6,5 (5,2–7,8)	<0,001

Примечание: ЧОО – частота объективного ответа; ЧКП – частота клинической пользы; СП – стабилизация продолжительностью ≥ 24 недель; ВБП – выживаемость без прогрессирования. Различия для бинарных показателей оценены с помощью критерия χ^2 (с поправкой Йейтса для четырёхпольных таблиц), для ВБП – с помощью лог-рангового теста.

Согласно полученным данным, стратегия с обязательной переоценкой ИГХ-статуса обеспечила статистически значимое увеличение частоты объективного ответа – 47,6% против 32,3% ($p = 0,042$) и клинической пользы – 66,7% против 45,2% ($p = 0,018$). Доля пациенток с немедленным прогрессированием на фоне терапии в группе с реоценкой оказалась почти вдвое ниже – 16,7% против 29,0% ($p = 0,046$). Наиболее выраженные различия отмечены по выживаемости без прогрессирования, медиана ВБП в группе с ребиопсией составила 10,2 месяца по сравнению с 6,5 месяца при эмпирическом подходе ($p < 0,001$). Эти результаты подтверждают, что своевременная корректировка лечения в соответствии с

эволюционировавшим молекулярным фенотипом опухоли улучшает как непосредственные, так и ближайшие отдалённые исходы.

Далее мы представляем клинический случай, который наглядно демонстрирует важность ребиопсии и переопределения биомаркеров при прогрессировании РМЖ для персонализации терапии и улучшения исходов лечения.

Клинический случай. Пациентка 48 лет, постменопауза, обратилась в декабре 2018 г. с жалобами на пальпируемое образование в верхненаружном квадранте правой молочной железы. При обследовании выявлена опухоль 4,5×6,0 см с признаками метастатического поражения ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлов. По данным трепан-биопсии установлен диагноз: инвазивная карцинома неспецифицированного типа, иммуногистохимический профиль – рецепторы эстрогена 0%, рецепторы прогестерона 0%, HER2 1+ (негативный), Ki-67 55%. Окончательный диагноз: трижды негативный рак правой молочной железы, стадия cT3N2M0 (IIIA).

Пациентке был назначен комплексный план лечения, включавший неоадьювантную полихимиотерапию, хирургическое вмешательство и адьювантную терапию. В январе 2019 г. начата неоадьювантная химиотерапия по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² внутривенно, день 1, каждые 21 день). После двух циклов пациентка прервала лечение на 6 недель по немедицинским причинам. В апреле 2019 г. терапия возобновлена, проведено 4 цикла паклитаксела 175 мг/м² каждые 21 день. В июле 2019 г. выполнена правосторонняя радикальная мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией I–III уровня. Послеоперационное морфологическое исследование показало полный регресс первичной опухоли (ypT0) при сохранении единичных опухолевых клеток в одном из 18 удалённых лимфатических узлов (ypN1a). В августе–октябре 2019 г. проведена адьювантная химиотерапия доцетакселом 75 мг/м² каждые 21 день

(4 цикла) с последующей лучевой терапией на область мастэктомии и зоны регионарного метастазирования (суммарная очаговая доза 50 Гр).

Период ремиссии составил 23 месяца. В сентябре 2021 г. при контрольном обследовании выявлено увеличение правого надключичного лимфатического узла до 5,0 см. ПЭТ/КТ подтвердила изолированное метастатическое поражение надключичной области без признаков других отдалённых очагов (сT0N0M1). Первоначально, ориентируясь на трижды негативный фенотип первичной опухоли, пациентке была назначена химиотерапия в сочетании с бисфосфонатами, что привело к кратковременной частичной регрессии метастазов. При последующем контроле отмечено прогрессирование, вторая линия химиотерапии гемцитабином оказалась неэффективной.

Ключевым диагностическим мероприятием явилась повторная биопсия надключичного лимфатического узла. ИГХ-исследование рецидивного очага продемонстрировало существенное изменение биологического профиля опухоли: РЭ – 6 баллов (90% опухолевых клеток), РП – 0 баллов, HER2 – 0+, Ki-67 – 48%. Зафиксирован переход от трижды негативного подтипа к люминальному В (HER2-негативному). Одновременно отмечено повышение уровня онкомаркёра СА 15-3 до 68,5 МЕ/мл.

С учётом установленного люминального В (HER2–) молекулярного подтипа рецидивной опухоли тактика системной терапии была пересмотрена. Назначена комбинация доцетаксела 75 мг/м² каждые 21 день и ингибитора ароматазы летрозол 2,5 мг в сутки. Проведено 6 циклов комбинированного лечения, после чего достигнута стабилизация заболевания, подтверждённая данными ПЭТ/КТ, и выраженное снижение уровня СА 15-3 до 24,3 МЕ/мл. В последующем, учитывая хорошую переносимость и стабильный эффект, пациентка переведена на монотерапию летрозолом, на фоне которой сохраняется контроль над заболеванием в течение 9 месяцев от момента смены лечебной тактики. При появлении признаков прогрессирования планируется усиление гормональной терапии путём добавления ингибитора

CDK4/6 (палбоциклиба или рибоциклиба), что соответствует стандартному подходу к лечению люминального В (HER2-негативного) метастатического РМЖ.

Представленное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует динамический характер биологии рака молочной железы и подтверждает клиническую значимость ребиопсии при прогрессировании заболевания. Выявление трансформации молекулярного подтипа с трижды негативного на гормон-чувствительный позволило своевременно скорректировать терапию и добиться стойкой стабилизации процесса, что подчёркивает необходимость регулярного мониторинга молекулярных характеристик опухоли для персонализации лечения и улучшения прогноза пациентов.

Обобщая результаты выполненного нами проспективного анализа и опираясь на современные международные клинические рекомендации, была сформулирована тактика ведения пациенток при возникновении рецидива или отдалённых метастазов РМЖ, схематично отражённая на рисунке 4.5.

Центральным звеном предлагаемой тактики является обязательная морфологическая верификация рецидивного очага с полноценным иммуногистохимическим исследованием, включающим определение статусов рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2 и индекса Ki-67. При наличии показаний объём исследований дополняется молекулярно-генетическими тестами: определением мутаций BRCA1/2 у больных с HER2-негативным метастатическим раком (в первую очередь при трижды негативном подтипе или отягощённом семейном анамнезе), а также оценкой экспрессии PD-L1 при ТНРМЖ для решения вопроса о добавлении пембролизумаба. После получения актуального молекулярного профиля терапевтическая стратегия выстраивается в соответствии с установленным подтипом рецидивного очага. При люминальных формах (РЭ+ и/или РП+) основой лечения служит гормональная терапия ингибиторами ароматазы или фулвестрантом; при люминальном В (HER2–) подтипе с высокой

пролиферативной активностью гормональная терапия дополняется ингибиторами CDK4/6 (палбоциклибом или рибоциклибом).

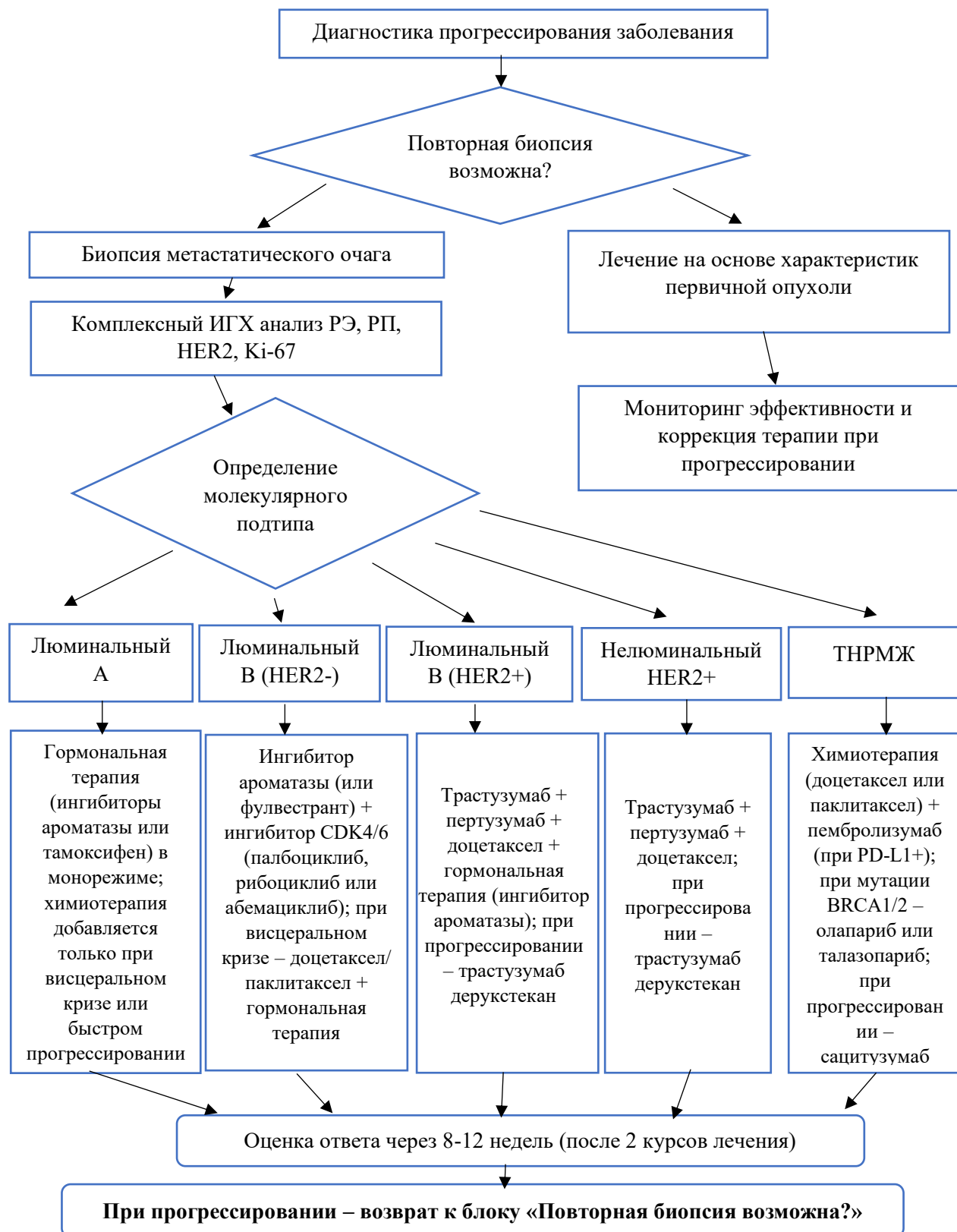


Рисунок 4.5. – Тактика ведения пациенток рака молочной железы при возникновении рецидива

При развитии гормонорезистентности или наличии висцерального криза к лечению добавляется химиотерапия. При HER2-позитивных рецидивах, как люминальных, так и нелюминальных, первой линией считается двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в сочетании с доцетакселом; при прогрессировании на этом режиме показан трастузумаб-дерукстекан. Для трижды негативного рецидива базовой опцией остаётся цитотоксическая химиотерапия (таксаны, платиновые препараты) и при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 10) схема дополняется пембролизумабом. Во второй линии при ТНPMЖ применяется сацитузумаб-говитекан, у пациенток с герминальными мутациями BRCA1/2 – PARP-ингибитор олапариб.

В случаях, когда инвазивная биопсия технически невозможна или сопряжена с высоким риском, решение о тактике принимается мультидисциплинарным консилиумом на основе характеристик первичной опухоли; при этом необходим особенно тщательный мониторинг эффективности каждые 2–3 цикла и незамедлительная коррекция лечения при отсутствии объективного ответа.

Предлагаемая тактика систематизирует утвердившиеся в мировой онкологии подходы с учётом полученных в настоящем исследовании данных. Клиническая целесообразность метода подтверждена сравнительным анализом: в группе с учётом ИГХ-статуса рецидивного очага частота объективного ответа была выше (47,6% против 32,3%; $p = 0,042$), частота клинической пользы составила 66,7% против 45,2% ($p = 0,018$), а медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 6,5 до 10,2 месяцев ($p < 0,001$). Таким образом ребиопсия и адаптация терапии к актуальному молекулярному профилю при прогрессировании обеспечивают статистически значимое улучшение непосредственных клинических исходов и создают основу для дальнейшего повышения выживаемости за счёт включения современных таргетных и конъюгированных препаратов.

ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РМЖ сохраняет за собой статус глобальной медико-социальной проблемы, оставаясь наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин во всем мире [108, с. 477–495; 158, с. 209–249]. Рецидив РМЖ характеризуется крайней биологической гетерогенностью, агрессивным течением и резистентностью к терапии, что делает его основным препятствием на пути к радикальному излечению и ключевой причиной летальности [16, с. 623–631; 97, с. 841–852; 125]. Как показывают исследования, рецидив обычно наблюдается в первые 5 лет после лечения, с пиком риска в течение первого и второго года, при этом ежегодный риск в этот период составляет около 10,4%. После 10 лет риск рецидива и смертности снижается и сохраняется на фиксированном уровне [138, с. 1836–1846]. По сведениям Л.Ж. Султоновой и соавт., «наибольшее количество рецидивов выявлено в течении первого года наблюдения – 41,2%, на втором – 25,8%». При этом «у 9–17% больных развиваются локальные рецидивы в течении 10 лет» [72, с. 128–146].

В научном сообществе существуют противоречивые данные относительно паттернов рецидива в зависимости от молекулярных подтипов опухоли. Ряд исследований указывает, что пациентки с опухолями, негативными по РЭ, имеют более высокий риск раннего рецидива в первые 5 лет. В то же время, РЭ-позитивный статус ассоциирован с риском позднего рецидива, который может произойти через 5 и даже через 10 лет после первичного лечения [93, с. 683–691; 138, с. 1836–1846]. Положительный статус РП, а также поражение подмышечных лимфатических узлов также были идентифицированы как значимые факторы риска для позднего рецидива [128]. Кроме того, большие размеры первичной опухоли и лимфоузловой статус коррелируют с более высокой частотой рецидивов в первые 5 лет, в то время как молекулярный статус (РЭ, РП и HER2) является

ключевым фактором для определения риска позднего рецидива [93, с. 683–691; 128; 138, с. 1836–1846].

Особую тревогу вызывает омоложение контингента больных. Более 37% новых случаев и свыше 30% летальных исходов в мировом масштабе приходится на женщин репродуктивного и трудоспособного возраста, что приводит к значительной потере жизненного потенциала населения [87, с. 15–23]. Согласно данным Л.Ж. Султоновой и соавт., «у молодых женщин и у женщин в ранней менопаузе чаще выявляются более агрессивные формы рака молочной железы, протекающие с быстрой диссеминацией процесса» [72, с. 128–146].

Проведённое ретроспективное исследование включало 104 пациентки с верифицированным рецидивом РМЖ и было направлено на комплексный анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом. Центральным результатом стало выявление прямой корреляционной зависимости между распространённостью первичного опухолевого процесса и риском раннего рецидивирования. Согласно Л.Ж. Султоновой и соавт., «темпы развития рецидивов возрастали прямо пропорционально распространённости первичного опухолевого процесса» [72, с. 128–146]. Абсолютное большинство пациенток в когорте (69 человек, 66,3%) при первичной диагностике имели III стадию заболевания (IIIA, IIIB, IIIC), ещё 11 (10,6%) – IV стадию; стадия 0 не была зарегистрирована, а стадия I обнаружена лишь у 2 пациенток (1,9%). Полученные данные согласуются с результатами крупных мета-анализов, показывающих, что как размер первичной опухоли (категория T), так и наличие и объём метастатического поражения регионарных лимфоузлов (категория N) являются независимыми и значимыми прогностическими факторами риска рецидива и метастазирования [16, с. 623–631; 69, с. 25–39; 77, с. 157–200; 161, с. 924]. В нашей выборке выявлена обратная корреляция между стадией заболевания и медианой времени до рецидива: от 39,7 месяцев при стадии I (n = 2) до менее 12 месяцев при стадиях IIIC и IV. При стадии IIA медиана времени до

рецидива составила $35,9 \pm 4,3$ мес., при ПВ – $34,2 \pm 3,9$ мес., при ША – $25,9 \pm 2,8$ мес., при ПВ – $16,8 \pm 2,4$ мес. ($p < 0,05$) и эти результаты отражают не только большую опухолевую массу на более поздних стадиях, но и качественные изменения в биологии опухоли – повышенную пролиферативную и инвазивную активность, ангиогенез и раннее микрометастазирование, которое к моменту радикального лечения может оставаться клинически не манифестным [104, с. 4497–4510; 146]. По мнению И.Е. Седакова и соавт., «женщины имеют существенный риск рецидива заболевания из-за наличия клинически скрытых микрометастазов опухоли» [64, с. 111–119]. Е.А. Гутковская подчёркивает, что «для каждой опухоли молочной железы характерен свой специфический молекулярный профиль, который изменяется по мере прогрессирования заболевания» [19, с. 370–379]. В настоящем исследовании средний безрецидивный интервал у пациенток в постменопаузе составил $17,7 \pm 4,7$ месяца, что статистически значимо короче, чем у женщин с сохранённым менструальным циклом ($32,8 \pm 4,9$ месяца; $p < 0,01$). Данное различие, вероятно, обусловлено не столько самим возрастом, сколько исходной распространённостью опухолевого процесса. В группе больных с рецидивом РМЖ женщины старшего возраста чаще имели III–IV стадию на момент первичной диагностики, что связано с поздней обращаемостью и ограниченным охватом скрининговыми программами в Республике Таджикистан. У пациенток репродуктивного возраста опухоли выявлялись на более ранних стадиях (I–II), что и объясняет более длительный безрецидивный период.

Социально-экономический статус является ключевым фактором, определяющим исходы заболевания, поскольку он прямо влияет на доступность и качество медицинской помощи. В работе И.С. Францужовой подчёркивается, что «существуют большие расхождения данных по выживаемости, заболеваемости и смертности от рака молочной железы среди женщин различных стран и регионов. В основе этих изменений лежат многие сложные факторы, в том числе... социально-экономический статус... а также

социальная доступность высококачественной медицинской помощи» [78, с. 68–74]. Е.Н. Аймухамбетов и соавт. указывают, что «причинами неравенства в выживании являются: раса, сочетание социально-экономического статуса, культурные факторы, реакция на лечение и различия в образе жизни» [1, с. 198–204]. В нашей группе преобладали домохозяйки (57 пациенток, 54,8%), что, по всей видимости, отражает ограниченный доступ этой группы к регулярным скрининговым маммографическим обследованиям по сравнению с социально активными и экономически независимыми работающими женщинами [1, с. 198–204]. Обнаруженная задержка в установлении первичного диагноза у 15 пациенток (14,4%), при которой обращение за медицинской помощью откладывалось более чем на год с момента самостоятельного выявления симптомов, способствовала прогрессированию заболевания до местно-распространённых и диссеминированных стадий и, как следствие, повышению риска рецидива даже при проведении радикального лечения. Эти наблюдения согласуются с рекомендациями ВОЗ, подчёркивающими необходимость развития организованного популяционного скрининга и программ повышения онкологической грамотности населения [109, с. 2379–2393], а также с данными, демонстрирующими, что низкий социо-экономический статус является независимым фактором риска поздней диагностики и снижения выживаемости при РМЖ [1, с. 198–204; 78, с. 68–74; 109, с. 2379–2393].

Анализ репродуктивного статуса выявил значимые факторы риска, связанные с гормональной стимуляцией. По сведениям И.С. Французовой, «риск увеличивается в случае наступления раннего менархе, поздней менопаузы, наличия избыточной массы тела у женщин в постменопаузе» [78, с. 68–74]. В нашей когорте зафиксированы раннее менархе (средний возраст 12,3 года), поздняя менопауза (средний возраст 47,5 года) и ожирение у 23 пациенток (22,1%). Вместе с тем оказалось примечательным, что ожидаемое протективное влияние многоплодных родов (среднее число родов – 3) и длительной лактации (более 12 месяцев у 71 пациентки, 68,3% когорты) было

во многом нивелировано на фоне отягощённой наследственности (наличие РМЖ у родственниц I линии у 10 пациенток, 9,6%) и сопутствующих метаболических нарушений. Хотя роды и грудное вскармливание традиционно рассматриваются как протективные факторы, их эффект может ослабевать под воздействием генетических и метаболических детерминант. И.С. Французова отмечает, что «роды, грудное вскармливание и физическая активность снижают риск возникновения и развития РМЖ» [78, с. 68–74]. При этом, по данным А.Б. Шертаева и соавт., «генетические факторы и факторы окружающей среды, действующие вместе, значительно повышают риск заболеваемости раком молочной железы» [81, с. 167–174]. Механизмы, связывающие ожирение с повышенным риском рака, сложны и многокомпонентны и они включают гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, хроническое воспаление, окислительный стресс и изменения иммунного ответа [81, с. 167–174]. Наличие наследственных мутаций кардинально ухудшает прогноз: согласно А.М. Данишевичу и соавт., «кумулятивный риск развития РМЖ у женщины – носительницы мутаций в генах BRCA1/2 до 70 лет, по разным данным, колеблется в пределах 84–87%» [20, с. 328–335].

Молекулярно-биологическая характеристика первичных опухолей в нашей группе пациенток с рецидивом выявила ожидаемое преобладание гормон-рецептор позитивного статуса, положительный РЭ был выявлен у 80 пациенток (76,9%), положительный РП – у 71 (68,3%). Согласно данным В.В. Родионовой и соавт., «ER и PR являются важнейшими параметрами, которые характеризуют гормоночувствительность клеток РМЖ, по литературным данным, общий процент положительных опухолей молочной железы по обоим видам рецепторов варьирует от 49,8% до 82,3%» [61, с. 70–80]. При распределении по молекулярным подтипам доминировал люминальный В HER2-негативный подтип (42 пациентки, 40,4%), за которым следовали люминальный А (24 пациентки, 23,1%) и HER2-позитивный нелюминальный (13 пациенток, 12,5%). ТНРМЖ был диагностирован у 11 пациенток (10,6%).

Важнейшим прогностическим индикатором оказался уровень пролиферативной активности, оцениваемый по индексу Ki-67. По сведениям И.М. Тележниковой и соавт., «опухоли с низкой и высокой пролиферативной активностью обладают разным прогнозом», а сам антиген Ki67 «активен во все фазы клеточного цикла (G1, S, G2, M), кроме G0... что делает его удобным для оценки пролиферации и одним из ключевых маркеров» [73, с. 27–38]. Высокий уровень Ki-67 (>20%) был ассоциирован с достоверно более коротким безрецидивным интервалом во всех молекулярных подтипах, включая люминальные. В частности, среди РЭ-позитивных опухолей высокий Ki-67 имели 56 пациенток (70,0%), а среди HER2-позитивных – 23 (85,2%). Все без исключения пациентки с ТНРМЖ (11, 100%) имели высокий уровень Ki-67. И.М. Тележникова и соавт. указывают, что крупные исследования «показали статистически значимые различия прогноза (риск смерти от РМЖ или развития отдаленных метастазов) у пациентов с Ki67 ниже 14 % и выше 19 %» [73, с. 27–38].

В нашем исследовании большинство пациенток (102, 98,1%) получали комплексное лечение, включающее комбинацию хирургического метода, лучевой терапии, системной лекарственной терапии (химиотерапия, таргетная терапия, гормональная терапия). Значительная доля пациенток (56, 53,8%) получала НАХТ, что отражает изначально неблагоприятный профиль заболевания (местно-распространённые стадии) в данной группе. Согласно данным С.А. Тюляндина и соавт., «основными целями неоадьювантной лекарственной терапии являются уменьшение размеров опухоли с целью достижения операбельного состояния и получение прогностической информации, основанной на степени выраженности лекарственного патоморфоза и необходимой для индивидуализации постнеоадьювантной терапии» [77, с. 157–200]. При этом пациентки, получавшие НАХТ, имели статистически значимо более короткую медиану безрецидивной выживаемости ($24,3 \pm 3,1$ мес. против $32,7 \pm 4,2$ мес. у получавших адьювантную химиотерапию; $p < 0,05$). Полный или почти полный

патоморфоз (III степень) был достигнут лишь у 8 пациенток (7,7%), в то время как у 29 (27,9%) ответ был минимальным (I степень). Выявленная в исследовании более короткая медиана безрецидивной выживаемости у пациенток после НАХТ ($24,3 \pm 3,1$ мес.) против группы адъювантной терапии ($32,7 \pm 4,2$ мес.) подтверждает тезис Д.Н. Стрункина и соавт. о том, что «ответ на неадъювантную химиотерапию в значительной степени определяется биологическими характеристиками опухоли», и на этот этап чаще направляются пациентки с агрессивным фенотипом [69, с. 25–39].

Локализация и характер первого рецидивного события также предоставляют важную прогностическую информацию. Как отмечают Л.Н. Ващенко и соавт., «основной причиной гибели больных РМЖ является прогрессирование заболевания, сопровождающееся развитием отдалённых метастазов» [12, с. 165–170]. В нашем исследовании у 68 пациенток (65,4%) первым проявлением рецидива явились отдаленные метастазы, что подчеркивает системный характер заболевания уже на ранних этапах его развития у данной категории больных. Наибольшее количество рецидивов (39 пациенток, 37,5%) было диагностировано в течение первых двух лет после завершения первичного лечения. Срок появления рецидива был тесно связан с его морфологическим типом и особую агрессивность продемонстрировали инфильтративные формы. Л.Ж. Султонова и соавт. подчеркивают, что «срок появления одиночных и множественных образований оказался практически одинаковым, однако был достоверно ниже для рецидивов протекающих по типу лимфангоита... $9,2 \pm 5,4$ месяцев соответственно ($p < 0,01$)» [72, с. 128–146].

Проблема рецидивирования РМЖ остается центральной в современной онкологии, определяя необходимость выявления надежных прогностических факторов. Согласно мнению Н.А. Алайчиева и соавт., «одну из основных проблем лечения РМЖ составляет высокий риск развития локорегионарных рецидивов» [3, с. 24–29]. Современные подходы все чаще смещаются от традиционных параметров к комплексной оценке биологических

характеристик. В работе И.М. Тележниковой и соавт. указано, что принятая классификация разделяет «люминальный РМЖ... на подтипы А и В (с низкой и высокой пролиферацией соответственно), HER2-позитивный (с высокой экспрессией HER2) и тройной негативный» [73, с. 27–38]. Проведённое нами сравнительное исследование 104 пациенток с рецидивом и 104 пациенток без рецидива позволило проанализировать комплекс характеристик, определяющих риск прогрессирования. Распределение молекулярных подтипов выявило фундаментальные различия, так как в группе рецидива достоверно преобладали агрессивные варианты – люминальный В HER2-негативный (40,4%) и ТНРМЖ (10,6%). Как отмечают М.П. Мглинец и соавт., «прогностически неблагоприятные типы рака молочной железы – тройной негативный, Her2/neu-позитивный и люминальный В Her2/neu-позитивный характеризуются агрессивным течением и высоким риском рецидива» [40, с. 78–82]. Высокая доля Люминального В HER2-негативного подтипа в группе рецидива (40,4% против 36 пациенток, 34,6% в контроле, $p=0,08$) подчеркивает роль индекса пролиферации Ki-67 как независимого фактора риска даже в рамках гормон-позитивных заболеваний [73, с. 27–38; 132, с. 117–126]. В исследовании М.Х. Торосян и соавт. подчеркивается, что в ходе анализа «получены данные о статистически значимой прямой зависимости между уровнем Ki-67 и наступлением рецидива» [75, с. 61–73]. В нашей работе высокий уровень Ki-67 был ассоциирован с 70,0% рецидивов ER+ опухолей, что подтверждает необходимость его рутинного определения. Низкодифференцированные опухоли (G3) доминировали в группе с рецидивом (41,3% против 14,4% в контрольной группе; $p<0,0001$). Данный факт согласуется с выводом Feng et al. о том, что более молодые пациенты с агрессивными формами РМЖ, характеризующимися низкой дифференцировкой, подвержены более высокому риску рецидива [107, с. 77–106]. Низкая дифференцировка ассоциируется с высокой пролиферацией и повышенным метастатическим потенциалом, что диктует необходимость персонализированного подхода к лечению. Большинство пациенток в группе

с рецидивом изначально имели местно-распространенные стадии (IIВ, IIIА, IIВ и IIIС – 83 пациентки, 79,8%), в то время как в контрольной группе преобладали стадии 0, I и IIА. В группе рецидива у 11 пациенток (10,6%) уже на момент постановки первичного диагноза были выявлены отдаленные метастазы (стадия IV), что автоматически определяет болезнь как системную и неизлечимую. Как отмечают Л.Ж. Султонова и соавт., «темпы развития рецидивов возрастают прямо пропорционально распространенности первичного опухолевого процесса» [72, с. 128–146]. При этом наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза (стадия IV) определяет крайне неблагоприятный прогноз и в работе М.М. Крамчанинова указано, что «метастатический рак молочной железы, на сегодняшний день, остается неизлечимым заболеванием, и проводимое лечение, направлено на увеличение общей выживаемости, замедление прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов» [33, с. 441–456].

Что касается гистологической структуры, наиболее часто в обеих группах встречалась инфильтрирующая протоковая карцинома (64 пациентки, 61,5% в группе рецидива против 61, 58,7% в контроле), что соответствует общемировой статистике [89, 142]. Однако выявленное статистически значимое различие в распространенности смешанного дольково-протокового рака (12 пациенток, 11,5% в группе рецидива против 12, 11,5% в контроле; $p > 0,05$) не достигло значимости, возможно, в связи с ограниченным размером выборки. Представленные в литературе данные о риске рецидива различных редких форм РМЖ, такие как низкий риск для муцинозного и медуллярного рака и высокий – для тубулярного [113], в нашем исследовании не получили отдельной оценки в связи с малым количеством случаев в группе «другие типы» (8 (7,7%) пациенток в группе рецидива и 6 (5,8%) в контроле).

Средний возраст в группе с рецидивом был ниже (48,7 лет против 50,1 лет в контроле; $p < 0,05$), а доля пациенток моложе 40 лет была почти в два раза выше (20 пациенток, 19,2% против 13, 12,5%) и это подтверждает тезис

о том, что молодой возраст является независимым фактором неблагоприятного прогноза, что, вероятно, связано с более агрессивным биологическим профилем опухолей у молодых пациенток [28, с. 17–26; 89]. В частности, именно в этой возрастной группе (<50 лет) чаще встречается ТНРМЖ [111; 145, с. 13–26], что также подтвердилось в нашем исследовании. При этом менструальный статус (прем-/постменопауза) не показал достоверных различий между группами ($p>0,05$), хотя была отмечена тенденция к более частому развитию местных рецидивов у женщин в постменопаузе.

Отдельного внимания заслуживает обсуждение ТНРМЖ. Этот агрессивный подтип, составивший 11 пациенток (10,6%) в группе рецидива и лишь 2 (1,9%) в контрольной группе ($p<0,05$), характеризуется ранним рецидивированием и плохим прогнозом. Согласно данным Н.Э. Атахановой и соавт., «для ТНРМЖ типичны агрессивное течение, высокий риск рецидива в течение первых 3 лет после лечения, а также быстрое метастазирование и снижение продолжительности жизни» [5, с. 23–27]. Как отмечает С.А. Большакова и соавт., «ТНРМЖ представлен достаточно агрессивным фенотипом с более высоким риском рецидива (особенно в течение первых 3–5 лет после постановки диагноза)» [10, с. 1–19]. Высокий риск рецидива при ТНРМЖ отчасти может быть связан с ассоциацией с наследственными мутациями в генах BRCA1/2. Носители мутации BRCA1, с которой ассоциировано до 80% базальноподобных фенотипов, имеют не только высокий риск развития РМЖ, но и повышенную частоту рецидивов, большинство из которых происходят вскоре после операции [106, с. 1524–1532]. Носители таких мутаций имеют крайне неблагоприятный прогноз и в работе М.М. Цыганова и соавт. указано, что «возникновение реверсивных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в опухоли после неoadьювантной химиотерапии (НХТ) у пациентов с РМЖ сопряжено с плохим ответом на химиотерапию, развитием ранних рецидивов и смертью» [79, с. 55–60]. К сожалению, в нашем исследовании не проводился анализ мутационного

статуса BRCA, что не позволяет оценить его вклад в развитие рецидивов в исследуемой группе.

Проведённое нами исследование подтверждает, что риск рецидива РМЖ является результатом сложного взаимодействия клиничко-патологических (стадия, Grade) и молекулярно-биологических (рецепторный статус, экспрессия HER2, Ki-67) факторов. Наиболее неблагоприятный прогноз ассоциирован с трижды негативным и HER2-позитивным нелюминальным подтипами, низкой степенью дифференцировки (G3) и изначально запущенной стадией заболевания. Молодой возраст (<40 лет) является значимым клиническим маркером повышенного риска.

Хотя прогноз при РМЖ остаётся относительно более благоприятным по сравнению с другими злокачественными новообразованиями, это заболевание продолжает занимать ведущие позиции среди причин смерти [108, с. 477–495; 158, с. 209–249]. Согласно данным В.Н. Павлова и соавт., «в России численность больных РМЖ лидирует среди женского населения по показателям заболеваемости и смертности (22,1 и 15,8 %, соответственно)» [49, с. 139–148]. Несмотря на значительные успехи, точные механизмы прогрессирования требуют уточнения и в работе М.И. Глузмана и соавт. отмечается, что «точные механизмы фенотипической изменчивости (смены ИГХ-подтипа) РМЖ остаются предметом изучения» [17, с. 102–108].

Раннее выявление заболевания признано ключевым фактором улучшения результатов лечения и повышения выживаемости пациенток [99, с. 2501–2510]. Особую прогностическую дилемму представляет развитие рецидивов и метастазов у части пациенток с первоначально диагностированным ранним РМЖ, получавших системную терапию. Согласно современным представлениям, различия в прогнозе могут быть обусловлены биологическими различиями между первичной опухолью и рецидивирующими или метастатическими очагами [116, с. 1425–1432; 136; 140].

Многочисленными исследованиями подтверждена прогностическая значимость уровня экспрессии РЭ, РП, HER2 и маркера пролиферативной активности Ki-67 [114, с. 322–332; 115; 143]. Как указывают И.М. Тележникова и соавт., «определение суррогатного биологического подтипа опухоли на основе результатов... исследования статуса рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), онкобелка Her2/neu и маркера пролиферации Ki-67 играет существенную роль в выборе адекватной терапевтической тактики» [73, с. 27–38]. В последние годы накопленные данные свидетельствуют о возможных изменениях в экспрессии этих биомаркеров между первичной опухолью и рецидивирующими или метастатическими очагами, что имеет важное клиническое значение [30, с. 19–26; 115; 122, с. 192–198]. Большинство исследований продемонстрировали высокие показатели конверсии с положительного на отрицательное для рецепторов РЭ, РП и HER2, а также с низкой экспрессии на высокую экспрессию для Ki-67 [95; 134, с. 701–708]. Напротив, в нескольких исследованиях были выявлены высокие показатели конверсии с отрицательного на положительное для рецепторов РЭ, РП и HER2, а также сдвиг с высокой экспрессии на низкую экспрессию для Ki-67 [141; 155, с. 620–627]. Согласно результатам М.И. Глузмана и соавт., «дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев», при этом «конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37% случаев» [17, с. 102–108]. Особого внимания заслуживает динамика гормонального статуса. В исследовании М.И. Глузмана и соавт. подчёркивается: «самым частым изменением оказалась потеря прогестероновых рецепторов, которая наблюдалась в 76 % случаев... в 19 % наблюдалась потеря как рецепторов к прогестерону, так и к эстрогену, что привело к конверсии ИГХ подтипа в трижды негативный» [17, с. 102–108]. В свою очередь, К.В. Конышев и соавт. отмечают, что возможна и позитивная конверсия: в их работе «изменение статуса РЭ... с отрицательного на положительный – в 5 случаях из 31

(16,1%)», а для РП «с отрицательного на положительный – в 10 случаях из 46 (21,7%)» [30, с. 19–26]. Эти наблюдения подтверждают концепцию клональной эволюции, так как, по мнению В.В. Родионовой и соавт., «потеря ЭР и / или ПР при рецидиве... вероятно, указывает на селекцию гормон-рецептор-отрицательных клеток в гетерогенном пуле» [61, с. 70–80].

Анализ согласованности статуса рецепторов между первичными и рецидивными очагами в нашей группе из 42 пациенток выявил умеренное, но статистически значимое согласие для РЭ ($\kappa=0,569$; $p<0,001$). Однако частота РЭ-позитивных опухолей снизилась с 28 пациенток (66,7%) в первичных очагах до 24 (57,1%) в метастазах, что свидетельствует о потере гормональной чувствительности у части пациенток. Ещё более выраженная динамика наблюдалась для РП, где согласие было слабым ($\kappa=0,377$; $p=0,0014$), а доля РП-позитивных опухолей сократилась существенно – с 25 (59,5%) до 17 (40,5%). Эти данные коррелируют с результатами крупных мета-анализов, демонстрирующих, что несоответствие статуса РЭ и РП между первичной опухолью и метастазами наблюдается у 15–40% пациенток [17, с. 102–108; 95; 134, с. 701–708]. Как отмечают М.И. Глузман и соавт., «самым частым изменением оказалась потеря прогестероновых рецепторов, которая наблюдалась в 76 % случаев (43/57)... в 11/57 случаях (19 %) наблюдалась потеря как рецепторов к прогестерону, так и к эстрогену, что привело к конверсии ИГХ подтипа в трижды негативный» [17, с. 102–108]. Наибольшую вариабельность продемонстрировал статус HER2, характеризующийся очень слабым согласием ($\kappa=0,152$; $p=0,203$). Хотя общая доля HER2-позитивных опухолей осталась практически неизменной (11 пациенток (26,2%) до 12 (28,6%)), низкое значение каппа-коэффициента указывает на высокую индивидуальную изменчивость. У отдельных пациенток происходила как потеря, так и приобретение экспрессии HER2. Это подтверждает тезис о том, что даже незначительные изменения в общих процентных показателях могут маскировать существенные сдвиги на

индивидуальном уровне, что диктует необходимость обязательной ребиопсии.

Распределение молекулярных подтипов также претерпело значительные изменения. Согласно результатам исследований М.И. Глузмана и соавт., «дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев», при этом «конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37% случаев» [17, с. 102–108]. В нашем исследовании отмечалось снижение доли люминального А подтипа с 9,5% до 4,8% и увеличение доли более агрессивных подтипов: люминального В (HER2-) с 38,1% до 40,5%, HER2-позитивного нелюминального с 16,7% до 19,0% и тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) с 14,3% до 16,7%. У 10 пациенток (23,8%) произошла смена молекулярного подтипа. Наиболее частой трансформацией был переход от люминального В (HER2-) к ТНРМЖ (3 случая), что свидетельствует о потере рецепторной экспрессии и приобретении более агрессивного фенотипа. Подобная динамика, с уровнем несоответствия молекулярного подтипирования, ранее была описана в работах Као et al. и McAnena et al. [122, с. 192–198; 135]. Исследование Као и соавторов показало, что уровень несоответствия молекулярного подтипирования составил 31,61%, при этом 10,36% группы несоответствия перешли из группы с положительным рецептором (люминальный А, люминальный В и сверхэкспрессия HER2) в базальный тип, а 6,74% перешли из базального типа в подтип с положительным рецептором, что аналогично нашему исследованию [122, с. 192–198]. Что касается конкретных изменений подтипа, ими была исследована статистическая разница в выживаемости между пациентами с конкордантно люминальным фенотипом опухоли А (лучший результат) и пациентами с опухолями, которые преобразовались из люминального типа А в ТНРМЖ в месте метастазирования (плохой результат) [122, с. 192–198]. Различные молекулярные классификации приводят к значительным различиям в подходах к лечению и прогнозе. В целом, пациенты с

люминальным типом демонстрируют лучший прогноз по сравнению с пациентами с типом экспрессии HER-2 и базальноклеточным типом. Наличие метастазов в молекулярно-классификационном изменении значительно влияет на прогноз и требует изменения плана лечения пациентов.

Клиническая значимость выявленного несоответствия подтверждается анализом БРВ. Наиболее неблагоприятный прогноз ассоциировался со стабильно негативным статусом РЭ и РП (медиана БРВ 22 и 22 месяца соответственно) и со стабильно высокой экспрессией Ki-67 (медиана БРВ 15 месяцев). Последнее отражает сохранение агрессивного опухолевого фенотипа, резистентного к терапии. Согласно данным М.И. Глузмана и соавт., «дискордантность ИГХ-характеристик ассоциирована с более низкой медианой безрецидивной выживаемости», которая составила 36 месяцев против 48 месяцев в группе со стабильным фенотипом [17, с. 102–108]. Ключевое наблюдение нашего исследования – значительное улучшение прогноза у пациенток с исходно HER2-негативными опухолями, которые приобрели HER2-позитивность в метастазах (медиана БРВ 38 месяцев). Этот парадоксальный на первый взгляд феномен, вероятно, объясняется появлением мишени для высокоэффективной таргетной терапии трастузумабом, что открывает новые возможности для контроля заболевания [137, с. 9–20]. Данный результат подчеркивает, что приобретение, а не только потеря позитивного статуса рецепторов, имеет критическое клиническое значение.

Далее нами был проведен анализ влияния терапии на стабильность биомаркеров. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил положительный эффект гормональной терапии, которая достоверно снижала риск изменения статуса РЭ ($OR=0,692$; $p=0,027$), РП ($OR=0,695$; $p=0,030$) и HER2 ($OR=0,673$; $p=0,017$). Этот эффект, может быть, объяснен селекцией и стабилизацией гормонозависимых клонов опухолевых клеток на фоне длительной гормональной терапии. В то же время таргетная терапия продемонстрировала тенденцию к повышению риска изменения статуса

HER2 (OR=1,374; p=0,129), что потенциально отражает развитие механизмов ускользания опухоли, в том числе потерю экспрессии мишени под селективным давлением терапии. Как отмечают М.И. Глузман и соавт., «адъювантная антигормональная терапия препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79 % при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы» [17, с. 102–108]. В то же время, согласно выводам М.И. Глузмана и соавт., «химиотерапия и ингибиторы ароматазы способствуют появлению большего числа мутаций-пассажиров и, как следствие, развитию гормонорезистентности и более раннему прогрессированию» [16, с. 623–631].

Локализация метастазов также коррелировала с паттерном гетерогенности. Наибольшая динамика Ki-67 и РП наблюдалась при отдалённых метастазах (38,7% и 35,5% изменений соответственно), в то время как HER2-статус был наиболее вариабельным при кожных (25,0%) и лимфоузловых (20,0%) метастазах. В обзоре М.В. Родионовой и соавт. указано, что «вторичная потеря экспрессии ПР была зарегистрирована у 46 % пациентов и чаще встречалась при отдалённых метастазах, чем при местных рецидивах» [61, с. 70–80]. Это позволяет предположить, что уникальное микроокружение различных метастатических ниш создает селективное давление, направляющее клональную эволюцию опухоли по определенным путям.

Полученные нами данные демонстрируют значимую динамику возрастных показателей в процессе развития заболевания, что может отражать естественное течение онкологического процесса. Выявленное преобладание инфильтративно-протокового гистологического типа соответствует мировым эпидемиологическим данным, подтверждая универсальность этой закономерности [89; 142]. Особого внимания заслуживает высокая частота применения химиотерапевтических режимов, что отражает современные стандарты лечения, в то время как относительно низкий процент таргетной терапии может свидетельствовать об

ограниченных показаниях к её назначению в исследуемой группе. Зафиксированное распределение по стадиям и степени поражения лимфатических узлов предоставляет важную информацию о биологической агрессивности опухолей в данной когорте. Анализ динамики биомаркеров подтверждает значительную гетерогенность рецепторного статуса при прогрессировании РМЖ, особенно для РП и HER2, что подчеркивает необходимость ребиопсии метастатических очагов для оптимизации лечения. Выявленные ассоциации между изменением статуса рецепторов, локализацией метастазов и безрецидивной выживаемостью, а также влияние гормональной терапии на гетерогенность, имеют важное клиническое значение для персонализации терапии рецидивов РМЖ [22, с. 30–38]. Клиническая значимость проведённого исследования подтверждается анализом эффективности терапии, адаптированной к актуальному ИГХ-статусу рецидивного очага. Группа пациенток ($n=42$), получивших лечение на основе ребиопсии, продемонстрировала достоверно более высокие показатели объективного ответа (20 пациенток, 47,6% против 20, 32,3% в группе без ребиопсии ($n=62$), $p=0,042$), клинической пользы (28 пациенток, 66,7% против 28, 45,2%, $p=0,018$) и медианы ВБП (10,2 против 6,5 месяцев, $p<0,001$). Согласно данным М.И. Глузмана и соавт., «дискордантность ИГХ-характеристик ассоциирована со статистически значимо более низкой медианой безрецидивной выживаемости» (36 против 48 месяцев) [16, с. 623–631]. Эти результаты убедительно доказывают, что стратегия, основанная на биопсии метастатического очага и адаптации лечения к актуальному ИГХ-статусу, является клинически оправданной и позволяет оптимизировать результаты лечения пациенток с прогрессирующим РМЖ.

Разработанная нами тактика ведения, центральным элементом которой является комплексный ИГХ-анализ рецидивного очага, предоставляет практикующим онкологам структурированный инструмент для принятия клинических решений. Она акцентирует необходимость определения РЭ, РП, HER2 и Ki-67 при прогрессировании и детализирует выбор между

гормональной, химио-, таргетной и иммунотерапией в зависимости от вновь установленного молекулярного профиля. Для люминального подтипа тактика предусматривает выбор между различными вариантами гормональной терапии, в том числе в комбинации с таргетными препаратами. В случае HER2-позитивных опухолей подчеркивается необходимость применения таргетной терапии. Для ТНРМЖ тактика предусматривает назначение химиотерапии. В случаях, когда выполнение биопсии невозможно, предлагаемый подход рекомендует лечение на основе характеристик первичной опухоли с обязательным тщательным мониторингом эффективности. Представленная тактика служит практическим инструментом для реализации персонализированного подхода в лечении рецидивирующего РМЖ.

Проведенное исследование вносит существенный вклад в понимание фундаментального свойства РМЖ – его динамической биологической эволюции. Полученные данные демонстрируют, что рецидивное заболевание представляет собой не просто механическое повторение первичной опухоли, а качественно новое состояние, сформировавшееся под селективным давлением проведенной терапии и уникальных условий микроокружения в метастатических нишах.

ВЫВОДЫ

1. Рецидив РМЖ статистически значимо ассоциирован с исходной распространённостью опухолевого процесса. В исследуемой когорте 76,9% пациенток с рецидивом при первичной диагностике имели III–IV стадию заболевания. Медиана времени до рецидива обратно зависела от стадии и сокращалась с 39,7 месяцев при I стадии до менее 12 месяцев при III–IV стадиях ($p < 0,05$). Безрецидивный интервал у пациенток в постменопаузе составил $17,7 \pm 4,7$ месяца и был достоверно короче, чем у женщин с сохранённой менструальной функцией ($32,8 \pm 4,9$ месяца; $p < 0,01$) и это различие объясняется более высокой долей распространённых стадий и агрессивных молекулярных подтипов в постменопаузальной группе [1-A, 2-A, 6-A, 7-A].

2. Риск рецидивирования определяется молекулярно-биологическими характеристиками первичной опухоли. По сравнению с контрольной группой в группе с рецидивом статистически значимо чаще встречались HER2-положительный нелюминальный подтип (12,5% против 5,8%; $p < 0,05$) и ТНРМЖ (10,6% против 1,9%; $p < 0,05$). Люминальный В HER2-негативный подтип также был более представлен в группе рецидива (40,4% против 34,6%), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,08$). Низкая степень дифференцировки (G3) зарегистрирована у 41,3% основной группы и у 14,4% группы без рецидива ($p < 0,001$). Люминальный А ассоциирован с наименьшей вероятностью прогрессирования (23,1% против 43,3%; $p < 0,001$) [2-A, 5-A, 6-A, 7-A, 8-A, 11-A, 12-A, 14-A].

3. В проспективном анализе парных образцов ($n = 42$) у 23,8% пациенток при прогрессировании отмечалось изменение хотя бы одного ключевого ИГХ-маркера. Наибольшая вариабельность отмечена для рецептора прогестерона ($\kappa = 0,377$) и HER2 ($\kappa = 0,152$). Потеря экспрессии РП зафиксирована у 19,0% больных, изменение HER2 статуса – у 26,2%. Предшествующая гормональная терапия оказывала стабилизирующее влияние на молекулярный профиль, снижая риск конверсии РЭ (OR = 0,692; p

= 0,027), РП (ОР = 0,695; $p = 0,030$) и HER2 (ОР = 0,673; $p = 0,017$). Химиотерапия и таргетная терапия статистически значимого влияния на стабильность биомаркеров не продемонстрировали [3-А, 4-А, 8-А, 9-А, 13-А].

4. Несоответствие биомаркерного статуса между первичной и рецидивной опухолью является независимым прогностическим фактором. Сохранение высокой пролиферативной активности ($Ki\ 67 > 20\%$) в первичном очаге и метастазе сопровождалось худшей медианой безрецидивной выживаемости (15 месяцев; 95% ДИ 12,3–17,7). Приобретение HER2 позитивности в рецидивной опухоли при исходно негативном статусе ассоциировалось с максимальной медианой времени до рецидива (38 месяцев; 95% ДИ 24,2–51,8). Утрата экспрессии РЭ приводила к сокращению безрецидивного интервала на 5 месяцев (с 31 до 26 месяцев) по сравнению со случаями сохранения экспрессии РЭ ($p < 0,05$). В отношении РП статистически значимого влияния его утраты на безрецидивную выживаемость не выявлено ($p > 0,05$) [3-А, 4-А, 9-А, 10-А, 11-А, 13-А].

5. Стратегия лечения, основанная на актуальном ИГХ-профиле рецидивного очага, продемонстрировала преимущество перед эмпирической терапией. В группе с ребиопсией ($n = 42$) по сравнению с группой без ребиопсии ($n = 62$) частота объективного ответа увеличилась с 32,3% до 47,6% ($p = 0,042$), частота клинической пользы – с 45,2% до 66,7% ($p = 0,018$), а медиана ВБП возросла с 6,5 до 10,2 месяцев ($p < 0,001$). Данные обосновывают обязательное выполнение повторной биопсии для персонализированного выбора системной терапии при прогрессировании РМЖ [4-А, 10-А, 13-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Всем пациенткам с впервые выявленным РМЖ рекомендуется обязательно проводить ИГХ-исследование с определением статусов рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии HER2 и индекса Ki-67. Эти данные необходимы для стратификации риска рецидива и выбора адекватной адъювантной терапии, особенно при распространённых стадиях, низкой степени дифференцировки и агрессивных молекулярных подтипах (люминальный В, HER2-негативный, HER2-позитивный, трижды негативный).

2. При возникновении местного рецидива или отдалённых метастазов целесообразно выполнять биопсию доступного очага с полным ИГХ исследованием (РЭ, РП, HER2, Ki-67) в связи с возможной изменчивостью молекулярного подтипа в процессе прогрессирования.

3. При выявлении несоответствия рецепторного статуса между первичной и рецидивной опухолью выбор системной терапии должен базироваться на ИГХ-профиле рецидивного очага и при приобретении HER2-позитивности показано назначение HER2-таргетных препаратов, при утрате гормональных рецепторов – переход к цитотоксическим режимам.

4. В клиническую практику онкологических учреждений Республики Таджикистан следует внедрить унифицированный протокол ведения пациенток с рецидивами РМЖ, включающий обязательную биопсию и ИГХ переоценку рецидивного очага. При технической невозможности выполнения биопсии решение о тактике лечения должно приниматься мультидисциплинарным консилиумом с учётом клинической картины, темпа прогрессирования и характеристик первичной опухоли при обязательном динамическом контроле эффективности терапии каждые 2–3 цикла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аймухамбетов, Е. Н. Эпидемиологические аспекты рака молочной железы. Обзор литературы / Е. Н. Аймухамбетов, З. А. Хисметова, У. С. Самарова, М. Т. Сенбеков // Наука и здравоохранение. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 198–204. – DOI: 10.34689/SH.2021.23.6.021.
2. Айтмагамбетова, М. А. Молекулярная классификация рака молочной железы: ретроспективное когортное исследование / М. А. Айтмагамбетова, Г. А. Смагулова, И. Кохрейдзе [и др.] // Медицинский журнал Астана. – 2020. – № 2 (104). – С. 326–332.
3. Алайчиев, Н. А. Прогнозирование рецидивов при раке молочной железы на основе изучения активности протеасом / Н. А. Алайчиев, Е. Е. Середа, А. В. Дорошенко [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 24–29. – DOI: 10.17116/onkolog20231204124.
4. Алимходжаева, Л. Т. Аспекты диагностики, лечения и прогноза при метастатическом раке молочной железы / Л. Т. Алимходжаева, Н. Б. Юсупова, А. В. Ходжаев [и др.] // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – № 1. – С. 55–60.
5. Атаханова, Н. Э. Молекулярно-биологические характеристики трижды негативного рака молочной железы / Н. Э. Атаханова, Д. М. Алмурадова, И. А. Дудина // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 23–27. – DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-23-27.
6. Ахметзянов, Ф. Ш. Комбинированные методы лечения раннего рака молочной железы. Обзор литературы / Ф. Ш. Ахметзянов, Р. Ф. Ахметзянова, Л. Е. Анхимова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 172–178. – DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-172-178.
7. Бердимурадова, М. Б. Современные возможности в лечении местнораспространенного рака молочной железы / М. Б. Бердимурадова, Я. Х. Кужукбаева, Б. А. Деряева // Авиценна. – 2022. – № 101. – С. 16–19.

8. Беришвили, А. И. Ожирение и рак молочной железы / А. И. Беришвили, А. Г. Кедрова, Т. А. Гремян, О. В. Зайцева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 40–51. – DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51.
9. Бит-Сава, Е. М. Возможности интраоперационной лучевой терапии в лечении больных раком молочной железы / Е. М. Бит-Сава, Л. А. Гор, Ш. Б. Баховадинова [и др.] // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 291–297. – DOI: 10.31917/2204291.
10. Большакова, С. А. Тройной негативный рак молочной железы: обзор современных методов лечения / С. А. Большакова, Ю. М. Бычков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 1–19.
11. Бросалов, В. М. Фенотипическое разнообразие клеток опухолевой паренхимы при раке молочной железы и его связь с возможностью рецидива опухоли / В. М. Бросалов // Polish Journal of Science. – 2021. – № 42 (42). – С. 55–59.
12. Ващенко, Л. Н. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы / Л. Н. Ващенко, С. М. Бакулина, Е. Н. Черникова, А. В. Тетерников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 4. – С. 165–170.
13. Владимирова, Л. Ю. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике / Л. Ю. Владимирова, А. Э. Сторожакова, Т. А. Снежко [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 46–51. – DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-6.
14. Гавриленко, С. П. Рак молочной железы или самая распространенная опухоль. Диагностика. Современный подход к лечению / С. П. Гавриленко, Д. Д. Обухова, С. Р. Джеппарова // Colloquium-journal. – 2021. – № 15 (102). – С. 35–39. – DOI: 10.24412/2520-6990-2021-15102-35-39.

15. Ганусевич, О. Н. Локорегионарные рецидивы рака молочной железы после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций / О. Н. Ганусевич, Т. Н. Нестерович, И. В. Федоркевич [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 51–55. – DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-4-06.
16. Глузман, М. И. Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение / М. И. Глузман, Е. А. Чистякова, Р. В. Орлова, Г. А. Раскин // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 623–631. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2265.
17. Глузман, М. И. Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы / М. И. Глузман, Е. А. Чистякова, Г. А. Раскин, Р. В. Орлова // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 102–108. – DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203200.
18. Глушков, А. Н. Иммунологические и генетические предикторы рака молочной железы / А. Н. Глушков, Е. Г. Поленок, Л. А. Гордеева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 51–62. – DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62.
19. Гутковская, Е. А. Прогнозирование риска раннего рецидива при раке молочной железы / Е. А. Гутковская // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 370–379.
20. Данишевич, А. М. Персонализированное ведение больных BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы: от диагностики к лечению / А. М. Данишевич, Л. Г. Жукова, М. В. Воронцова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 328–335. – DOI: 10.14300/mnnc.2022.17081.
21. Жукова, Л. Г. Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Л. Г. Жукова, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 5–40. – DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823.

22. Зикиряходжаев, А. Д. Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы / А. Д. Зикиряходжаев, М. В. Ермощенко, А. Р. Босиева [и др.] // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 30–38. – DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38.
23. Зикиряходжаев, А. Д. Местные рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения: место онкопластических резекций и факторы риска / А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова, Д. Ф. Омарова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 8. – С. 5–10. – DOI: 10.29296/25877305-2021-08-01.
24. Зюзюкина, А. В. Оценка прогностического значения циркулирующих опухолевых клеток при раке молочной железы / А. В. Зюзюкина, В. И. Бородулина, О. С. Коловская [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 14–20. – DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-14-20.
25. Искандарова, С. О. Онкомаркеры как показатели наличия рака молочной железы в до- и послеоперационный период / С. О. Искандарова, Б. Ш. у. Камилов, А. Е. Плотников, В. А. Лукаш // Научный Альманах ассоциации France-Kazakhstan. – 2025. – № 4. – С. 283–292.
26. Калинин, Д. В. Сравнительное исследование антител различных клонов для выявления маркеров рака молочной железы (рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu, Ki-67) иммуногистохимическим методом / Д. В. Калинин, Д. В. Самойлова, Н. В. Данилова [и др.] // Архив патологии. – 2024. – Т. 86, № 2. – С. 14–20. – DOI: 10.17116/patol20248602114.
27. Каширина, Е. П. Хирургическое лечение рака молочной железы. Историческое развитие и современная картина (обзор литературы) / Е. П. Каширина, Р. Н. Комаров, Д. В. Вычужанин // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 220–227. – DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-220-227.

28. Комиссарова, В. А. Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет / В. А. Комиссарова, И. П. Сафонцев, Р. А. Зуков // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 17–26. – DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-1-17-26.
29. Кондрашкин, И. Е. Метастазирование в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы: современные представления о методах выявления / И. Е. Кондрашкин, В. Э. Федоров, В. Ю. Барсуков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 149–159. – DOI: 10.24060/2076-3093-2025-15-2-149-159.
30. Конышев, К. В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров в регионарных метастазах рака молочной железы / К. В. Конышев, С. В. Сазонов // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 4. – С. 19–26. – DOI: 10.17116/patol20208204119.
31. Конышев, К. В. Исследование изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и Her2/neu в опухолевых клетках при регионарном метастазировании рака молочной железы / К. В. Конышев, С. В. Сазонов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 322–329. – DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-322-329.
32. Конышев, К. В. Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы / К. В. Конышев, С. В. Сазонов // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 716–725. – DOI: 10.17816/KMJ2021-716.
33. Крамчанинов, М. М. Современные представления об оптимизации эндокринной терапии метастатического РЭ+/ПП+, HER2– рака молочной железы: обзор литературы / М. М. Крамчанинов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2017. – Т. 18. – С. 441–456.
34. Кудайбергенова, А. Г. Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз / А. Г. Кудайбергенова, Т. Ю.

Семиглазова, О. И. Понасенко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 671–685. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408.

35. Лубенникова, Е. В. Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы / Е. В. Лубенникова, Е. В. Артамонова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 11. – С. 26–32. – DOI: 10.21518/ms2023-192.

36. Лунькова, М. Н. Стратификации риска прогрессирования при люминальном раке молочной железы / М. Н. Лунькова, М. В. Киселева, М. С. Денисов [и др.] // Онкогинекология. – 2025. – № 4 (56). – С. 22–29.

37. Макарова, М. В. Возможности молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы / М. В. Макарова, М. В. Немцова, Д. А. Чекини [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 6. – С. 1002–1013. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1002-1013.

38. Максимов, Д. А. О современных видах хирургического лечения рака молочной железы (обзор литературы) / Д. А. Максимов, А. Н. Сергеев, А. М. Морозов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – № 1. – С. 7–13.

39. Марчук, И. Н. Иммуногистохимическая характеристика молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы / И. Н. Марчук, Р. М. Смолякова, Е. М. Шпадарук, А. И. Прокапук // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2019. – № 3. – С. 58–64.

40. Мглинец, М. П. Прогностически неблагоприятные типы рака молочной железы / М. П. Мглинец, М. В. Ермощенко, В. Н. Галкин [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2025. – Т. 14, № 6. – С. 78–82. – DOI: 10.17116/onkolog20251406178.

41. Мирзоева, А. Б. Динамика заболеваемости раком молочной железы в Республике Таджикистан / А. Б. Мирзоева // Симург. – 2022. – № 13. – С. 65–70.

42. Мирзоева, Д. С. Степень злокачественности опухоли как один из определяющих факторов прогноза диссеминации рака молочной железы / Д. С. Мирзоева, З. Х. Хусейнов, Н. К. Гайратова // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020. – № 2. – С. 32–35.
43. Морозов, А. М. Возможности комплексной лучевой диагностики рака молочной железы (обзор литературы) / А. М. Морозов, Д. А. Максимов, В. А. Уткина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – Т. 31, № 4. – С. 88–96. – DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-88-96.
44. Нарзиева, Д. Ф. Влияние иммунного микроокружения на молекулярно-биологические подтипы опухоли рака молочной железы / Д. Ф. Нарзиева, С. С. Давлатов // Евразийский онкологический журнал. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 352–366. – DOI: 10.34883/PI.2025.13.4.018.
45. Невзорова, М. С. Современные методы диагностики рака молочной железы / М. С. Невзорова, О. А. Ермакова // Наукосфера. – 2024. – № 6-2. – С. 82–87. – DOI: 10.5281/zenodo.12606671.
46. Ноговицина, Е. М. Осложнения и рецидивы после лечения рака молочной железы (обзор литературы) / Е. М. Ноговицина // Наукосфера. – 2022. – № 10-1. – С. 20–29.
47. Ноговицина, Е. М. Тенденции усовершенствования диагностики рака молочной железы / Е. М. Ноговицина // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 89-4. – С. 90–98. – DOI: 10.18411/trnio-09-2022-163.
48. Омаров, М. М. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы: современные достижения в понимании этиологии, прогностической ценности и терапевтических возможностей / М. М. Омаров, В. В. Труслова, Л. М. Агабекян [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 575–589. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.631.
49. Павлов, В. Н. Многофакторный анализ прогностических и предиктивных онкомаркеров у пациентов с трижды негативным раком молочной железы / В. Н. Павлов, М. Ф. Урманцев, Р. Ф. Гильманова [и др.] //

Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 139–148. – DOI: 10.24060/2076-3093-2025-15-2-139-148.

50. Павлова, Н. В. Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы / Н. В. Павлова, С. С. Демин, М. И. Чурносов, И. В. Пономаренко // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № 3. – С. 15–23. – DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23.

51. Павлова, Н. В. Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы / Н. В. Павлова, С. С. Демин, М. И. Чурносов, И. В. Пономаренко // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 50–62. – DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-2-50-62.

52. Панченко, И. С. Молекулярно-генетические предикторы прогрессирования трижды негативного рака молочной железы / И. С. Панченко, В. В. Родионов, В. В. Кометова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 70–78. – DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-70-78.

53. Поспехова, Н. И. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы у носителей мутаций в гене BRCA1 / Н. И. Поспехова, Д. А. Головина, М. Г. Филиппова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 29–36. – DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36.

54. Рассказова, Е. А. Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов рака молочной железы / Е. А. Рассказова, А. Д. Зикиряходжаев, А. Д. Каприн // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 267–272.

55. Рассказова, Е. А. Рецидивы и отдаленные метастазы после радикальных подкожных и кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при раке молочной железы / Е. А. Рассказова, А. Д. Зикиряходжаев, А. Д. Каприн // Врач. – 2023. – Т. 34, № 10. – С. 58–62. – DOI: 10.29296/25877305-2023-10-11.

56. Рассказова, Е. А. Рецидивы рака молочной железы после подкожных / кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при I–II стадии / Е. А. Рассказова, А. Д. Зикиряходжаев, А. Д. Каприн // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 526–532. – DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-526-532.
57. Расулов, С. Р. Динамика заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Таджикистан за 2016–2020 гг. / С. Р. Расулов, Д. Ф. Ганиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. – № 2. – С. 52–55.
58. Расулов, С. Р. Местные рецидивы и частота реализации отдаленных метастазов у больных диффузным раком молочной железы в зависимости от объема операции / С. Р. Расулов, Д. С. Обидов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2023. – № 4. – С. 35–40.
59. Расулов, С. Р. Наш опыт иммуногистохимического анализа при раке молочной железы / С. Р. Расулов, Ш. А. Васихов // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 558–564. – DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-558-564.
60. Расулов, С. Р. Эпидемиологические и клинические особенности рака молочной железы в Республике Таджикистан: анализ за 2016–2023 годы / С. Р. Расулов, Д. С. Обидов, Ш. А. Васихов, Н. К. Гайратова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2025. – № 1. – С. 81–85.
61. Родионова, М. В. Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее / М. В. Родионова, В. В. Родионов, В. В. Кометова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 70–80. – DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80.
62. Росяйкина, Я. А. Возможности современных методов диагностики и лечения метастатического рака молочной железы / Я. А.

Росаяйкина, О. Н. Дерябина // Биология и интегративная медицина. – 2025. – № 3 (75). – С. 303–312. – DOI: 10.24412/cl-34438-2025-303-312.

63. Рыков, М. Ю. Анализ частоты развития прогрессирования болезни рака молочной железы в зависимости от выполнения объема хирургического лечения после проведенной неoadъювантной лекарственной терапии / М. Ю. Рыков, Д. А. Максимов // Исследования и практика в медицине. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 50–56. – DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-4.

64. Седаков, И. Е. Адъювантная химиогормонотерапия рака молочной железы / И. Е. Седаков, Н. Г. Семикоз, А. В. Бондарь [и др.] // Новообразование. – 2018. – Т. 10, № 3 (22). – С. 111–119.

65. Седаков, И. Е. Изменение иммуногистохимического статуса опухоли местно-распространенного рака молочной железы как ответ на проведение неoadъювантной терапии / И. Е. Седаков, А. В. Мотрий, В. Н. Смирнов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 154–162.

66. Семиглазов, В. Ф. Отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба при раннем HER2-позитивном раке молочной железы / В. Ф. Семиглазов, Р. В. Донских, А. И. Целуйко // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 11. – С. 42–45. – DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-11-42-45.

67. Семиглазов, В. Ф. Поиск новых прогностических и предиктивных маркеров чувствительности к эндокринотерапии, химиотерапии и иммунотерапии рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, Р. С. Песоцкий, А. И. Целуйко [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 7. – С. 33–41. – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.7.33-41.

68. Смирнов, И. В. Анализ частоты прогрессирования рака молочной железы у женщин старше 35 лет / И. В. Смирнов, В. В. Диденко, И. М. Мустафаев [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2022. – № 5-6. – С. 38–41. – DOI: 10.26347/1607-2502202205-06038-04.

69. Стрункин, Д. Н. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы / Д. Н. Стрункин, В. В. Конончук, Л. Ф. Гуляева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 25–39. – DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.
70. Студеникина, А. А. Биомаркеры крови и маркер пролиферации Ki-67 при раке молочной железы / А. А. Студеникина, Е. С. Михайлова, С. А. Архипов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 357–366. – DOI: 10.15789/1563-0625-BBA-2570.
71. Султанбаев, А. В. Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива у пациентов с люминальным подтипом рака молочной железы I–III стадий / А. В. Султанбаев, И. А. Тузанкина, И. В. Колядина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 593–603. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2271.
72. Султонова, Л. Ж. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы / Л. Ж. Султонова, Ф. Ш. Халикова, У. С. Мамедов, Ш. Б. Баратова // Oriental Renaissance: Innovative, Educational, Natural and Social Sciences. – 2022. – Т. 2, № 5-2. – С. 128–146.
73. Тележникова, И. М. Прогностическая и предиктивная значимость маркера Ki67 при раке молочной железы / И. М. Тележникова, Г. Р. Сетдикова, Е. Р. Еремеева [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S1. – С. 27–38.
74. Тимошкина, Е. В. Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы / Е. В. Тимошкина, С. И. Ткачев, О. П. Трофимова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 16–22. – DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22.
75. Торосян, М. Х. Прогностическая модель возникновения рецидива у пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы / М. Х. Торосян, Т. В. Шевченко, В. В. Родионов [и др.] // Ульяновский медико-

биологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 61–73. – DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-61-73.

76. Тюляндин, С. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / С. А. Тюляндин, Е. В. Артамонова, Л. Г. Жукова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 155–197. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197.

77. Тюляндин, С. А. Рак молочной железы / С. А. Тюляндин, Е. В. Артамонова, А. Н. Жигулев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s2-1. – С. 157–200. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200.

78. Французова, И. С. Анализ факторов риска развития рака молочной железы / И. С. Французова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 3 (81). – С. 68–74. – DOI: 10.23670/IRJ.2019.81.3.011.

79. Цыганов, М. М. Прогностическая значимость экспрессии гена BRCA1 у больных раком молочной железы / М. М. Цыганов, М. К. Ибрагимова, А. М. Певзнер [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 55–60. – DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-55-60.

80. Чебуркаева, М. Ю. Диагностическое значение биомаркеров в прогнозе послеоперационных рецидивов и метастазов у больных раком молочной железы / М. Ю. Чебуркаева, Н. Б. Захарова, В. Э. Федоров [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 239–244.

81. Шертаева, А. Б. Факторы риска развития рака молочной железы / А. Б. Шертаева, Д. А. Оспанова, А. М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 167–174. – DOI: 10.34689/SH.2022.24.2.020.

82. Шурпач, А. А. Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER-2: клинико-морфологические особенности в белорусской популяции / А. А. Шурпач, С. А. Красный, А. О. Хоров [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 3-4. – С. 238–249. – DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.020.

83. Шурпач, А. А. Трастузумаб в лечении HER2-neu позитивного рака молочной железы / А. А. Шурпач, Н. Н. Ахмед, А. О. Хоров, И. Ю. Третьяк // Онкологический журнал. – 2023. – Т. 17, № 3-4 (67-68). – С. 37–44.
84. Эрдынеева, Э. Б. Иммуногистохимическое исследование рака молочной железы / Э. Б. Эрдынеева, И. В. Борхонова, С. Ж. Дулмажапова [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2022. – № 2. – С. 14–18. – DOI: 10.18101/2306-1995-2022-2-14-18.
85. Allen, I. Second Primary Cancer Risks After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers / I. Allen, H. Hassan, Y. Walburga [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43, № 6. – P. 651–661. – DOI: 10.1200/JCO.24.01146.
86. Almansour, N. M. Triple-Negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence / N. M. Almansour // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2022. – Vol. 9. – Art. 836417. – DOI: 10.3389/fmolb.2022.836417.
87. Arnold, M. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 / M. Arnold, E. Morgan, H. Rungay [et al.] // Breast. – 2022. – Vol. 66. – P. 15–23. – DOI: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
88. Barmettler, G. Modern Management of Chest Wall Recurrences after Mastectomy / G. Barmettler, M. D. Williams, C. S. Cortina // Current Breast Cancer Reports. – 2022. – Vol. 14. – P. 113–119. – DOI: 10.1007/s12609-022-00454-2.
89. Belhadj, A. Prevalence and prognosis of molecular phenotypes in breast cancer patients by age: a population-based retrospective cohort study in western Algeria / A. Belhadj, S. Seddiki, A. Belhadj [et al.] // Pan African Medical Journal. – 2021. – Vol. 38. – P. 88. – DOI: 10.11604/pamj.2021.38.88.21370.
90. Belkacemi, Y. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes / Y. Belkacemi, N. E. Hanna, C. Besnard [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2018. – Vol. 8. – Art. 112. – DOI: 10.3389/fonc.2018.00112.

91. Burciu, O. M. Current Endocrine Therapy in Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer: From Tumor Biology to the Rationale for Therapeutic Tuning / O. M. Burciu, A. G. Merce, S. Cerbu [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2025. – Vol. 61, № 7. – Art. 1280. – DOI: 10.3390/medicina61071280.
92. Cao, L. Q. Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy / L. Q. Cao, H. Sun, Y. Xie [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1340764. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1340764.
93. Carvalho, G. S. Late Breast Cancer Recurrence Prediction: The Role of CTS5 and Progesterone Receptor Status / G. S. Carvalho, D. Gomes, G. O. Bretas [et al.] // *Breast Cancer (Dove Medical Press)*. – 2025. – Vol. 17. – P. 683–691. – DOI: 10.2147/BCTT.S512760.
94. Cazzaniga, M. E. Survival Outcomes of Luminal Metastatic Breast Cancer Patients According to Changes in Molecular Subtype at Re-Biopsy: Insights from the GIM-13-AMBRA Study / M. E. Cazzaniga, P. Pronzato, D. Amoroso [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 10. – Art. 1715. – DOI: 10.3390/cancers17101715.
95. Chamorro, Y. Multiple receptor conversions during the course of metastatic breast cancer therapy: a case report and review of the literature / Y. Chamorro, A. C. Sandoval-Leon, C. L. Vogel [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – Art. 461. – DOI: 10.1186/s13256-022-03679-y.
96. Chen, Z. Classifications of triple-negative breast cancer: insights and current therapeutic approaches / Z. Chen, Y. Liu, M. Lyu [et al.] // *Cell and Bioscience*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – Art. 13. – DOI: 10.1186/s13578-025-01359-0.
97. Cheun, J. H. Locoregional Recurrence Patterns in Patients With Different Molecular Subtypes of Breast Cancer / J. H. Cheun, H. K. Kim, H. G. Moon [et al.] // *JAMA Surgery*. – 2023. – Vol. 158, № 8. – P. 841–852. – DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2150.

98. Chitkara, A. Reproductive history differs by molecular subtypes of breast cancer among women aged ≤ 50 years in Scotland diagnosed 2009-2016: a cross-sectional study / A. Chitkara, I. Mesa-Eguiagaray, S. H. Wild [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2022. – Vol. 196, № 2. – P. 379–387. – DOI: 10.1007/s10549-022-06721-1.
99. Courtney, D. Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival / D. Courtney, M. G. Davey, B. M. Moloney [et al.] // *Irish Journal of Medical Science*. – 2022. – Vol. 191, № 6. – P. 2501–2510. – DOI: 10.1007/s11845-022-02926-x.
100. Criscitiello, C. Breast Cancer Genetics: Diagnostics and Treatment / C. Criscitiello, C. Corti // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13, № 9. – Art. 1593. – DOI: 10.3390/genes13091593.
101. Dai, Q. Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Q. Dai, Y. Wang, M. Liao, H. Chen // *Annals of Palliative Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 3727–3742. – DOI: 10.21037/apm-22-1306.
102. Dieci, M. V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities / M. V. Dieci, E. Orvieto, M. Dominici [et al.] // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19, № 8. – P. 805–813. – DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0108.
103. Dogra, A. K. Prognostic Significance and Molecular Classification of Triple Negative Breast Cancer: A Systematic Review / A. K. Dogra, A. Prakash, S. Gupta, M. Gupta // *European Journal of Breast Health*. – 2025. – Vol. 21, № 2. – P. 101–114. – DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2025.2024-10-2.
104. Elkholi, I. E. Breast Cancer Metastatic Dormancy and Relapse: An Enigma of Microenvironment(s) / I. E. Elkholi, A. Lalonde, M. Park, J. F. Côté // *Cancer Research*. – 2022. – Vol. 82, № 24. – P. 4497–4510. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1902.
105. Emens, L. A. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer:

IMpassion130 final overall survival analysis / L. A. Emens, S. Adams, C. H. Barrios [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32, № 8. – P. 983–993. – DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.355.

106. Evans, D. G. Survival from breast cancer in women with a BRCA2 mutation by treatment / D. G. Evans, K. A. Phillips, R. L. Milne [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 124, № 9. – P. 1524–1532. – DOI: 10.1038/s41416-020-01164-1.

107. Feng, Y. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis / Y. Feng, M. Spezia, S. Huang [et al.] // *Genes and Diseases*. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 77–106. – DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

108. Giaquinto, A. N. Breast cancer statistics 2024 / A. N. Giaquinto, H. Sung, L. A. Newman [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74, № 6. – P. 477–495. – DOI: 10.3322/caac.21863.

109. Ginsburg, O. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation / O. Ginsburg, C. H. Yip, A. Brooks [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, Suppl. 10. – P. 2379–2393. – DOI: 10.1002/cncr.32887.

110. Gradishar, W. J. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 5.2025 / W. J. Gradishar, M. S. Moran, J. Abraham [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2025. – Vol. 23, № 11. – P. 426–436. – DOI: 10.6004/jnccn.2025.0053.

111. Gupta, P. Comparison of Molecular Subtypes of Carcinoma of the Breast in Two Different Age Groups: A Single Institution Experience / P. Gupta, N. N. Rai, L. Agarwal, S. Namdev // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10, № 6. – Art. e2834. – DOI: 10.7759/cureus.2834.

112. Haghnavaaz, N. HER2 positivity may confer resistance to therapy with paclitaxel in breast cancer cell lines / N. Haghnavaaz, F. Asghari, D. Elieh Ali Komi [et al.] // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 518–523. – DOI: 10.1080/21691401.2017.1326927.

113. Hamdy, O. Mucinous carcinoma of the breast: epidemiological, clinical, and prognostic characteristics; a single-center experience / O. Hamdy, M. Shetiwy, M. M. Saber [et al.] // *Discovery Oncology*. – 2025. – Vol. 16, № 1. – Art. 1396. – DOI: 10.1007/s12672-025-03146-2.
114. Hou, Y. Update on prognostic and predictive biomarkers of breast cancer / Y. Hou, Y. Peng, Z. Li // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2022. – Vol. 39, № 5. – P. 322–332. – DOI: 10.1053/j.semdp.2022.06.015.
115. Hu, X. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance / X. Hu, W. Chen, F. Li [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1053125. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1053125.
116. Ilgun, S. Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients / S. Ilgun, D. Sarsenov, Z. Erdogan [et al.] // *Journal of B.U.ON.* – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 1425–1432.
117. Ivanova, M. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer / M. Ivanova, F. M. Porta, M. D'Ercole [et al.] // *Virchows Archiv*. – 2024. – Vol. 484, № 1. – P. 3–14. – DOI: 10.1007/s00428-023-03656-w.
118. Jain, A. Combination strategies with PARP inhibitors in BRCA-mutated triple-negative breast cancer: overcoming resistance mechanisms / A. Jain, A. Barge, C. N. Parris // *Oncogene*. – 2025. – Vol. 44, № 4. – P. 193–207. – DOI: 10.1038/s41388-024-03227-6.
119. Jie, H. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Review / H. Jie, W. Ma, C. Huang // *Breast Cancer (Dove Medical Press)*. – 2025. – Vol. 17. – P. 265–274. – DOI: 10.2147/BCTT.S516542.
120. Johansson, A. L. V. In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study / A. L. V. Johansson, C. B. Trewin, I. Fredriksson [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 17. – DOI: 10.1186/s13058-021-01393-z.

121. Kang, B. Differences in clinical outcomes between HER2-negative and HER2-positive luminal B breast cancer / B. Kang, J. Lee, J. Jung [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 34. – Art. e34772. – DOI: 10.1097/MD.00000000000034772.
122. Kao, J. Y. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer / J. Y. Kao, J. H. Tsai, T. Y. Wu [et al.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 192–198. – DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.05.032.
123. Katsura, C. Breast cancer: presentation, investigation and management / C. Katsura, I. Ogunmwonyi, H. K. Kankam, S. Saha // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2022. – Vol. 83, № 2. – P. 1–7. – DOI: 10.12968/hmed.2021.0459.
124. Kolberg-Liedtke, C. Phenotype Discordance between Primary Tumor and Metastasis Impacts Metastasis Site and Outcome: Results of WSG-DETECT-PriMet / C. Kolberg-Liedtke, R. Wuerstlein, O. Gluz [et al.] // *Breast Care (Basel)*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. 475–483. – DOI: 10.1159/000512416.
125. Kotsifaki, A. Emerging Breast Cancer Subpopulations: Functional Heterogeneity Beyond the Classical Subtypes / A. Kotsifaki, G. Kalouda, E. Karalexis [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 23. – Art. 11599. – DOI: 10.3390/ijms262311599.
126. Kuchenbaecker, K. B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K. B. Kuchenbaecker, J. L. Hopper, D. R. Barnes [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, № 23. – P. 2402–2416. – DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
127. Kutlu, Y. Prognostic significance of HER2 loss after HER2-targeted neoadjuvant treatment in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer / Y. Kutlu, R. Cekin, S. G. Aydin [et al.] // *Current Problems in Cancer*. – 2024. – Vol. 50. – Art. 101102. – DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2024.101102.
128. Lee, J. H. Validation of the Clinical Treatment Score Post-Five Years in Breast Cancer Patients for Predicting Late Distant Recurrence: A Single-Center

Investigation in Korea / J. H. Lee, S. K. Lee, B. J. Chae [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – Art. 691277. – DOI: 10.3389/fonc.2021.691277.

129. Lee, Y. J. Survival outcomes of breast cancer patients with recurrence after surgery according to period and subtype / Y. J. Lee, T. K. Yoo, J. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, № 7. – Art. e0284460. – DOI: 10.1371/journal.pone.0284460.

130. Liu, J. Current research status on HER2 protein expression levels and the efficacy of targeted therapy in breast cancer / J. Liu, X. Peng, Y. Yang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1551415. – DOI: 10.3389/fonc.2025.1551415.

131. Loibl, S. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / S. Loibl, F. André, T. Bachelot [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2024. – Vol. 35, № 2. – P. 159–182. – DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.

132. Ma, Q. The Role of Ki-67 in HR+/HER2- Breast Cancer: A Real-World Study of 956 Patients / Q. Ma, Y. B. Liu, T. She, X. L. Liu // *Breast Cancer (Dove Medical Press)*. – 2024. – Vol. 16. – P. 117–126. – DOI: 10.2147/BCTT.S451617.

133. Mahtani, R. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Early Breast Cancer Treatment and Outcomes by Risk of Recurrence: A Retrospective US Electronic Health Records Study / R. Mahtani, S. M. Collin, Z. Tan [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 11. – Art. 1848. – DOI: 10.3390/cancers17111848.

134. Matsumoto, A. Prognostic implications of receptor discordance between primary and recurrent breast cancer / A. Matsumoto, H. Jinno, T. Murata [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 701–708. – DOI: 10.1007/s10147-014-0759-2.

135. McAnena, P. F. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options / P. F. McAnena, A. McGuire,

A. Ramli [et al.] // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Art. 203. – DOI: 10.1186/s12885-018-4101-7.

136. Mellouli, M. Discordance in receptor status between primary and metastatic breast cancer and overall survival: A single-center analysis / M. Mellouli, S. Graja, W. B. Kridis [et al.] // Annals of Diagnostic Pathology. – 2022. – Vol. 61. – Art. 152044. – DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152044.

137. Modi, S. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer / S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, № 1. – P. 9–20. – DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.

138. Pan, H. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years / H. Pan, R. Gray, J. Braybrooke [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1836–1846. – DOI: 10.1056/NEJMoa1701830.

139. Pellegrino, B. Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression / B. Pellegrino, Z. Hlavata, C. Migali [et al.] // Molecular Diagnosis and Therapy. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 409–424. – DOI: 10.1007/s40291-021-00525-7.

140. Peng, L. Discordance in ER, PR, HER2, and Ki-67 Expression Between Primary and Recurrent/Metastatic Lesions in Patients with Primary Early Stage Breast Cancer and the Clinical Significance: Retrospective Analysis of 75 Cases / L. Peng, Z. Zhang, D. Zhao [et al.] // Pathology and Oncology Research. – 2021. – Vol. 27. – Art. 599894. – DOI: 10.3389/pore.2021.599894.

141. Pizzuti, L. The prognostic relevance of HER2-positivity gain in metastatic breast cancer in the ChangeHER trial / L. Pizzuti, M. Barba, M. Mazzotta [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 13770. – DOI: 10.1038/s41598-021-92774-z.

142. Probert, J. Histological types of invasive breast cancer in 830,000 women diagnosed in England during 1988-2016 / J. Probert, J. Broggio, S. C.

Darby [et al.] // Journal of Pathology: Clinical Research. – 2025. – Vol. 11, № 5. – Art. e70043. – DOI: 10.1002/2056-4538.70043.

143. Qi, G. Retrospective analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), Ki67 changes and their clinical significance between primary breast cancer and metastatic tumors / G. Qi, X. Zhang, X. Gai, X. Yan // PeerJ. – 2024. – Vol. 12. – Art. e17377. – DOI: 10.7717/peerj.17377.

144. Rej, R. K. Therapies for the Treatment of Advanced/Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Current Situation and Future Directions / R. K. Rej, J. Roy, S. R. Allu // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 552. – DOI: 10.3390/cancers16030552.

145. Riggio, A. I. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer / A. I. Riggio, K. E. Varley, A. L. Welm // British Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 124, № 1. – P. 13–26. – DOI: 10.1038/s41416-020-01161-4.

146. Sabit, H. Bridging the Gap in Breast Cancer Dormancy: Models, Mechanisms, and Translational Challenges / H. Sabit, S. Abdel-Ghany, Y. Albrahim [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2025. – Vol. 18, № 7. – P. 961. – DOI: 10.3390/ph18070961.

147. Şahin Çelik, B. Real-World Outcomes of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Therapy in Lymph Node-Negative, HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Data Analysis / B. Şahin Çelik, P. Peker, E. E. Özçelik [et al.] // Cancers (Basel). – 2025. – Vol. 17, № 14. – P. 2271. – DOI: 10.3390/cancers17142271.

148. Salvo, E. M. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis / E. M. Salvo, A. O. Ramirez, J. Cueto [et al.] // The Breast. – 2021. – Vol. 57. – P. 5–17. – DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.009.

149. Satishkumar, M. A Prospective Multi-Institutional Observational Study on ER, PR, HER2/NEU, and Ki-67 Expression and Discordance Pattern in Primary and Metastatic and Recurrent Carcinoma Breast and Its Therapeutic

Implications and Prognostic Outcome / M. Satishkumar, M. Ramesh, S. J. Ganesh // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 72–80. – DOI: 10.1007/s13193-022-01622-7.

150. Schick, J. Breast Cancer Therapeutics and Biomarkers: Past, Present, and Future Approaches / J. Schick, R. P. Ritchie, C. Restini // Breast Cancer (Auckland). – 2021. – Vol. 15. – Art. 1178223421995854. – DOI: 10.1177/1178223421995854.

151. Schmid, P. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, R. Dent [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391, № 21. – P. 1981–1991. – DOI: 10.1056/NEJMoa2409932.

152. Schmid, P. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 9. – P. 810–821. – DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.

153. Schwieger, L. Changes in expression of breast cancer tumor biomarkers between primary tumors and corresponding metastatic sites: common patterns and relationships with survival / L. Schwieger, L. M. Postlewait, Y. Liu [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2024. – Vol. 207, № 2. – P. 373–382. – DOI: 10.1007/s10549-024-07368-w.

154. Shanthala, S. Study of Biomarker Discordance between Primary and Recurrent Sites and its Clinical Implications in Metastatic Breast Cancer : A Single Institutional Study from India / S. Shanthala, U. Amirtham, C. Gopal [et al.] // South Asian Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 90–98. – DOI: 10.1055/s-0043-1775807.

155. Shen, J. Prognostic Value and Influence of Receptor Conversion on Treatment Regimen in Metastatic Breast Cancer at the First Time of Recurrence / J. Shen, L. Xu, J. Shi [et al.] // Oncology Research and Treatment. – 2020. – Vol. 43, № 11. – P. 620–627. – DOI: 10.1159/000509673.

156. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2023. – Vol. 73, № 1. – P. 17–48. – DOI: 10.3322/caac.21763.
157. Smolanka, I. I. Breast cancer relapses considering molecular biological characteristics / I. I. Smolanka, O. V. Movchan, I. Y. Bagmut [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 70–75. – DOI: 10.25122/jml-2022-0189.
158. Sung, H. 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: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. – DOI: 10.3322/caac.21660.
159. Tan, P. H. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast / P. H. Tan, I. Ellis, K. Allison [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 181–185. – DOI: 10.1111/his.14091.
160. Tolaney, S. M. Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer / S. M. Tolaney, E. de Azambuja, K. Kalinsky [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2026. – Vol. 394, № 4. – P. 354–366. – DOI: 10.1056/NEJMoa2508959.
161. Varzaru, V. B. Predictors of Recurrence and Overall Survival in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery: A Comprehensive Statistical Analysis / V. B. Varzaru, R. Popescu, D. C. Vlad [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 6. – P. 924. – DOI: 10.3390/cancers17060924.
162. Veeraraghavan, J. HER2-Positive Breast Cancer Treatment and Resistance / J. Veeraraghavan, C. De Angelis, C. Gutierrez [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2025. – Vol. 1464. – P. 495–525. – DOI: 10.1007/978-3-031-70875-6_24.
163. Viale, G. Ki-67 (30-9) scoring and differentiation of Luminal A- and Luminal B-like breast cancer subtypes / G. Viale, A. E. Hanlon Newell, E. Walker

[et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2019. – Vol. 178, № 2. – P. 451–458. – DOI: 10.1007/s10549-019-05402-w.

164. Vitko, A. S. Costs of breast cancer recurrence after initial treatment for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: estimates from SEER-Medicare linked data / A. S. Vitko, P. Martin, S. Zhang [et al.] // Journal of Medical Economics. – 2024. – Vol. 27, № 1. – P. 84–96. – DOI: 10.1080/13696998.2023.2291266.

165. Wang, B. New progress and challenges of targeted therapies for breast cancer / B. Wang, He X., S. Dutta [et al.] // Annals of Palliative Medicine. – 2025. – Vol. 14, № 4. – P. 345–352. – DOI: 10.21037/apm-25-30.

166. Watanuki, R. Risk factors for early recurrence in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a retrospective cohort study in Japan (WJOG15721B) / R. Watanuki, H. Sakai, Y. Takehara [et al.] // Breast Cancer. – 2025. – Vol. 32, № 4. – P. 757–772. – DOI: 10.1007/s12282-025-01700-y.

167. Wu, X. Multimodal recurrence risk prediction model for HR+/HER2-early breast cancer following adjuvant chemo-endocrine therapy: integrating pathology image and clinicopathological features / X. Wu, Y. Li, J. Chen [et al.] // Breast Cancer Research. – 2025. – Vol. 27, № 1. – P. 27. – DOI: 10.1186/s13058-025-01968-0.

168. Wynn, C. S. Anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer: many choices and future directions / C. S. Wynn, S. C. Tang // Cancer Metastasis Reviews. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 193–209. – DOI: 10.1007/s10555-022-10021-x.

169. Zhang, D. Role of circulating tumor DNA in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis / D. Zhang, S. Jahanfar, J. B. Rabinowitz [et al.] // Breast Cancer Research. – 2025. – Vol. 27, № 1. – P. 38. – DOI: 10.1186/s13058-025-01986-y.

170. Zhang, L. HER2-positive breast cancer with invasive micropapillary carcinoma component shows immunosuppressive microenvironment and resistance

to neoadjuvant therapy / L. Zhang, L. Zhou, A. Yang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1623675. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1623675.

171. Zhang, X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges / X. Zhang // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 147, № 1. – P. 46–51. – DOI: 10.5858/arpa.2022-0070-RA.

172. Zhang, Z. Adjuvant and neoadjuvant therapy with or without CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- early breast cancer: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhang, X. Zhao, J. Chen // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1438288. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1438288.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А]. Суфиев, Л.А. Ожирение как фактор риска развития рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнзода, Н.К. Гайратова, Л.А. Суфиев // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2024. – № 1. – С. 73-78.
- [2-А]. Суфиев Л.А. Местно-распространённые рецидивы рака молочной железы: варианты терапии в новую эру молекулярных подтипов /Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева// Ж. Симург. – 2024. – №2 (22). – С.170-177.
- [3-А]. Суфиев Л.А. Иммуногистохимическая оценка изменений биомаркеров при рецидиве рака молочной железы /Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева, А.И. Муродов// Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. – Т. IV, №4. – С.59-65.
- [4-А]. Суфиев, Л.А. Несоответствие экспрессии рецепторов ER, PR, Her2 и маркера Ki67 между первичной опухолью и рецидивом рака молочной железы [Текст] / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева, М.М. Музаффарзода // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2026. – №1. – С.125-135.
- [5-А]. Суфиев, Л.А. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические факторы риска рецидива рака молочной железы [Текст] / Л.А. Суфиев // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2026. – №.1 – С.136-145.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

- [6-А]. Суфиев Л.А. Неоадьювантная химиотерапия HER2-положительного местнораспространенного рака молочной железы /Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнзода, Л.А. Суфиев// Сборник статей первого международного медицинского конгресса государств Евразии. – 2022. – С. 70-71.
- [7-А]. Суфиев Л.А. Факторы, предсказывающие местный рецидив и выживаемость у пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной

железы /Л.А. Суфиев, С.Г. Раджабова, С.К. Кузibaева// Симпозиум Актуальные проблемы онкологии с международным участием. – 2023. – С. 222.

[8-А]. Суфиев Л.А. Молекулярные подтипы рака молочной железы и их клиническое значение /Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева// Ж. Онкология Таджикистана. – 2025. – №1 – С. 133-141.

[9-А]. Суфиев Л.А. Дискордантность рецепторного статуса и индекса Ki-67 между первичными и рецидивно-метастатическими очагами рака молочной железы /Л.А. Суфиев, Н.А. Файзуллоев, Д.С. Мирзоева// Материалы республиканской научно-практической конференции (VI-годовая) «Достижения и перспективы развития медицинской науки и образования в Таджикистане» посвящённой дню президента и государственному флагу Республики Таджикистан. – 2025. – С.170-171.

[10-А]. Суфиев Л.А. Влияние повторного определения иммуногистохимического статуса на эффективность терапии рецидивов рака молочной железы /Л.А. Суфиев, А.И. Муродзода, С.Г. Раджабова // Материалы республиканской научно-практической конференции (VI-годовая) «Достижения и перспективы развития медицинской науки и образования в Таджикистане» посвящённой дню президента и государственному флагу Республики Таджикистан. – 2025. – С.171.

[11-А]. Суфиев Л.А. Рецидивы рака молочной железы с учётом молекулярно-биологических особенностей /Л.А. Суфиев, А.И. Муродзода, Д.С. Мирзоева// Материалы республиканской научно-практической конференции (VI-годовая) «Достижения и перспективы развития медицинской науки и образования в Таджикистане» посвящённой дню президента и государственному флагу Республики Таджикистан. – 2025. – С.171-172.

[12-А]. Суфиев Л.А. Клинико-молекулярные предикторы развития рецидивов рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Л.А. Суфиев, И.В.

Анохина// Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 281.

[13-А]. Суфиев Л.А. Динамика биомаркеров и оптимизация терапии при рецидиве рака молочной железы на основе ребиопсии / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева, М.М. Музаффарзода, Н.А. Файзуллоев// Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 300.

[14-А]. Суфиев Л.А. Молекулярно-биологические особенности подтипов рака молочной железы по данным иммуногистохимического анализа / Л.А. Суфиев, А.И. Муродзода, Р.М. Джалолов // Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 301.