

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

УДК 618.19-006.6-036.87-08:577.2

На правах рукописи



**СУФИЕВ
ЛОИК АБДУВАХОБОВИЧ**

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.12. Онкология

Душанбе - 2026

Диссертация выполнена на базе ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научный руководитель: **Мирзоева Дилором Сатторовна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ

**Официальные
оппоненты:** **Абдрахманова Алия Жаналыковна**, доктор медицинских наук, руководитель Центра опухолей молочной железы Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии

Караев Идибек Исломуддинович, кандидата медицинских наук, директор Хатлонского областного центра онкологии

Ведущее учреждение: Самаркандский государственный медицинский университет Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 г. в «____» часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-040 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». Адрес: 734026, г. Душанбе, район Сино, улица Сино 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088.

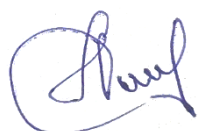
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «____» _____ 2026 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент



С.Г. Али-Заде

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы, являясь наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у женщин [20, с 15–23; 21, с 477–495; 26, 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» [8, 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» [6, 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» [14, 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» [12, с. 65–70].

Несмотря на прогресс в терапии, риск возврата болезни остается значимым [18, с. 128–146; 23]. 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» [18, 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)» [18, 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» [5, 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» [6, 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)» [4, 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» [6, с. 102–108].

В этой связи проведение повторной диагностики становится обязательным стандартом [6, с. 102–108; 9, с. 19–26; 22, 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» [6, 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 научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на существенный прогресс в лечении РМЖ, рецидив заболевания остаётся значимой клинической проблемой [13, с. 35–40; 23]. По сведениям Л.Ж. Султоновой и соавт., «у 9–17% больных развиваются локальные рецидивы в течение 10 лет» [18, 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» [14, с. 558–564]. Современные подходы к терапии основываются на анализе биологических характеристик [7, с. 5–40; 15, с. 42–45; 19, 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» [9, с. 19–26]. Согласно мнению Н.А. Алайчиева и соавт., «одну из основных проблем лечения РМЖ составляет высокий риск развития локорегионарных рецидивов» [1, 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» [11, 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 [6, 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 [22, с. 426–436; 24, 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 [7, с. 5–40; 18, с. 128–146].

Развитие резистентности к лечению остаётся серьёзным препятствием [5, с. 623–631; 6, с. 102–108; 16, с. 33–41; 17, 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» [3, 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» [16, с. 33–41]. Согласно анализу М.И. Глузмана и соавт., «риск прогрессирования статистически значимо повышается при наличии... признаков первичной... и вторичной гормонорезистентности» [5, 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» [10, с. 1002–1013].

Активно изучается роль иммунотерапии в лечении рецидивов и метастазов РМЖ, особенно в контексте трижды негативного подтипа (ТНРМЖ) [2, с. 1–19; 25, 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 привносит больше прогностической информации, чем степень злокачественности (G) при HER2+ и ТНРМЖ» [16, с. 33–41].

Оценка эффективности лечения рецидива РМЖ требует дальнейшего совершенствования и комплексного подхода. Д.Н. Струнkin и соавт. подчёркивает, что «ни один из клинических методов обследования, включая магнитно-резонансную томографию, не позволяет достоверно оценить степень патоморфологических изменений опухоли» [17, 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 улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения» [18, 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 клинимоρφологических 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 исследования 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 РАБОТЫ

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 клинικο-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. 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 в исследования. 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ в 2017–2025

гг. Дизайн исследования включал ретроспективный анализ с проспективным компонентом.

На первом (ретроспективном) этапе проведено изучение клинико-демографических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли, а также объёма первичного лечения у 104 пациенток с документированным рецидивом РМЖ (основная группа). Контрольную группу составили 104 пациентки без признаков рецидива при минимальном сроке наблюдения 5 лет; отбор осуществлён методом случайной выборки с обеспечением сопоставимости по возрасту и основным демографическим параметрам.

На втором (проспективном) этапе из основной группы выделена подгруппа из 42 пациенток, у которых рецидив или отдалённые метастазы развились в период активного наблюдения. Всем им выполнена биопсия рецидивного/метастатического очага с полным ИГХ-исследованием – определением статуса РЭ, РП, HER2/neu и индекса пролиферативной активности Ki-67. Это позволило провести сравнительный анализ биомаркеров в парных образцах «первичная опухоль – рецидивный очаг». Дополнительно выполнено сравнение результатов лечения: у 42 пациенток терапия основывалась на данных ИГХ-реоценки рецидивной опухоли, у 62 – на профиле первичной опухоли без повторной биопсии.

Критерии включения: гистологически верифицированный инвазивный РМЖ; завершённое первичное лечение; документально подтверждённый рецидив (для основной группы) или его отсутствие в течение ≥ 5 лет (для контрольной); наличие полных клинико-морфологических данных, включая стадию TNM (8-е издание), гистологический тип, степень злокачественности (Grade) и ИГХ-профиль первичной опухоли. Для проспективной подгруппы – доступность очага для биопсии, получение образца, достаточного для ИГХ-исследования, и информированное согласие пациентки. Критерии исключения: синхронные или метакронные злокачественные новообразования иной

локализации; первичное лечение в другом учреждении без детализированной выписки; отсутствие в документации ключевых параметров.

Диагностика, стадирование и верификация рецидива проводились в соответствии с национальными протоколами, основанными на рекомендациях ESMO, NCCN и Сент-Галленского консенсуса. Гистологический тип определяли по классификации ВОЗ (5-е издание, 2019), степень злокачественности – по системе Ноттингем, лечебный патоморфоз – по шкале Miller-Payne. Стадирование – по системе TNM 8-го издания (AJCC/UICC, 2017). Молекулярное подтипирование выполнено на основании ИГХ-исследования (РЭ, РП, HER2, Ki-67) с использованием критериев Сент-Галленского консенсуса и ASCO/CAP. Биопсию рецидивного очага проводили под УЗИ- или КТ-контролем (трепан-биопсия иглами 14–16 G); при невозможности инвазивной верификации диагноз устанавливался мультидисциплинарным консилиумом на основании совокупности клинических, инструментальных данных и динамики онкомаркёра СА 15-3.

Комплексное обследование включало клинико-anamнестический сбор, лабораторные (общеклинические, биохимические анализы, определение СА 15-3), морфологические (гистологическое и ИГХ) и инструментальные методы (маммография, УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, эхокардиография). Оценка ответа на терапию проводилась по критериям RECIST 1.1.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 и R Statistics. Применяли критерии χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса, коэффициент каппа Коэна, метод Каплана-Мейера с лог-ранковым тестом, многофакторный логистический регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 104 пациентки с рецидивом РМЖ, наблюдавшиеся в ГУ «РОНЦ» в 2017–2025 гг. Возраст варьировал от 24 до 78 лет (средний 48,7 года). Среднее время до рецидива у женщин с сохранённым

циклом составило $32,8 \pm 4,9$ месяца, у пациенток в менопаузе – $17,7 \pm 4,7$ месяца ($p < 0,01$). Большинство (62, 59,6%) находились в менопаузе, 42 (40,4%) имели сохранённую фертильность.

Среди пациенток преобладали домохозяйки – 57 (54,8%), работающие составили 40 (38,5%), пенсионерки – 7 (6,7%). В 89 случаях (85,6%) опухоль выявлена при самообследовании, лишь у 4 (3,8%) – на профосмотрах. Отсрочка обращения более года отмечена у 15 (14,4%) больных. У пациенток с рецидивом выявлены факторы длительной эстрогенной стимуляции: раннее менархе (12,3 года), поздняя менопауза (47,5 года), ожирение – 23 (22,1%).

При сравнительном анализе (основная группа – 104 пациентки с рецидивом, контрольная – 104 без рецидива за 5 лет) установлено, что средний возраст в контроле составил 50,1 года. Гистологически преобладала инфильтрирующая протоковая карцинома: 64 (61,5%) в основной группе и 61 (58,7%) в контрольной группе. Лобулярный рак выявлен у 20 (19,2%) и 25 (24,0%) соответственно ($p > 0,05$).

Распределение по стадиям TNM различалось значимо. В группе рецидива местно-распространённые стадии IIIA–IIIC составили 66,3%, стадия IV – 10,6%. В контрольной группе ранние стадии (0, I, IIA) выявлены у 85,6%, тогда как в группе рецидива – лишь у 23,1%. В группе пациентов с рецидивом РМЖ статистически значимо преобладали низкодифференцированные опухоли (G3), которые были диагностированы 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.

В группе с рецидивом достоверно чаще встречались агрессивные подтипы: люминальный В HER2-негативный (с высоким Ki-67) и трижды негативный рак молочной железы. В контрольной группе преобладали люминальный А подтип, а также люминальный В HER2-негативный с умеренным уровнем пролиферативной активности (таблица 1).

Таблица 1. - 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 (РЭ+ и/или РП+, HER2–, Ki-67 низкий)	24	23,1	45	43,3	<0,001
Люминальный В HER2– (РЭ+ и/или РП+, HER2–, Ki-67 высокий)	42	40,4	36	34,6	0,08
Люминальный В HER2+ (РЭ+ и/или РП+, HER2+)	14	13,5	15	14,4	0,41
HER2+ нелюминальный (РЭ–, РП–, HER2+)	13	12,5	6	5,8	<0,05
Трижды негативный (РЭ–, 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.

Таким образом, риск рецидива РМЖ определяется взаимодействием клинико-патологических и молекулярно-биологических факторов. Ключевыми предикторами возврата болезни являются стадия заболевания, степень дифференцировки и молекулярный подтип опухоли. Рецидивы значимо чаще развиваются при III стадии, низкодифференцированных новообразованиях (G3), люминальном В HER2-негативном подтипе с высоким Ki-67, HER2-позитивном нелюминальном и ТНРМЖ. Люминальный А подтип ассоциирован с наиболее благоприятным прогнозом. Гистологический тип опухоли и менопаузальный статус самостоятельного прогностического значения не имеют.

В соответствии с задачами исследования проведён анализ динамики экспрессии ключевых биомаркеров (РЭ, РП, HER2, Ki-67) в первичных и рецидивных опухолях РМЖ, а также оценено влияние этой вариабельности на прогноз и выбор терапии. В анализ включены 42 пациентки из основной группы (n = 104) с рецидивом РМЖ, наблюдавшиеся в ГУ «РОНЦ» в 2017–2025 гг., у которых выполнена биопсия рецидивного или метастатического очага с повторным ИГХ-исследованием. На момент первичной диагностики большинство пациенток (78,6%) были старше 35 лет, средний возраст составил 45,4 года (диапазон 24–78 лет), на момент рецидива – 48,7 года. Преобладал

инфильтративно-протоковый рак (64,3%). Степень дифференцировки G3 выявлена у 42,8%, G2 – у 40,5%. Размер первичной опухоли T2 и T3 отмечен у 45,2% и 28,6% соответственно. Поражение регионарных лимфоузлов (N+) зафиксировано более чем у 80% (наиболее часто N1 – 38,1%). Химиотерапию получили 95,2% пациенток, гормональную терапию – 50,0%, таргетную – 21,4%, хирургическое вмешательство выполнено всем больным. При рецидиве отдалённые метастазы наблюдались в 73,8% случаев, местный рецидив – в 26,2%. Среди отдалённых метастазов чаще всего поражались печень (35,5%), плевра (22,6%), кожа (12,9%), лимфатические узлы (16,1%). Наибольшая доля рецидивов (35,7%) пришлась на интервал 24–36 месяцев от начала заболевания, до 24 месяцев – 28,6%, от 36 до 60 месяцев – 23,8%, позднее 60 месяцев – 9,2%.

Сравнение экспрессии биомаркеров выявило умеренную согласованность для РЭ ($\kappa = 0,569$; $p < 0,001$) при снижении доли РЭ-позитивных опухолей с 66,7% до 57,1%. Для РП согласие слабое ($\kappa = 0,377$; $p = 0,0014$), доля РП-позитивных снизилась с 59,5% до 40,5%. Наиболее низкое согласие отмечено для HER2 ($\kappa = 0,152$; $p = 0,203$) – при стабильной общей доле позитивных опухолей (26,2% против 28,6%) наблюдалась высокая индивидуальная изменчивость, как приобретение, так и потеря экспрессии. Для Ki-67 согласие также слабое ($\kappa = 0,401$; $p = 0,0006$), доля опухолей с высокой экспрессией возросла с 66,7% до 69,0% (таблица 2).

Таблица 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 оценки фенотипической динамики при прогрессировании заболевания проведено молекулярное подтипирование первичных и рецидивных опухолей у 42 пациенток. Частота люминального А подтипа снизилась с 9,5% в первичных опухолях до 4,8% в рецидивирующих поражениях, что указывает на утрату гормональной чувствительности части опухолей. Доля люминального В (HER2–) подтипа увеличилась с 38,1% до 40,5%, нелюминального HER2-позитивного – с 16,7% до 19,0%, ТНРМЖ – с 14,3% до 16,7%. Частота люминального В (HER2+) подтипа снизилась незначительно (с 21,4% до 19,0%) (таблица 3).

Таблица 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%)

У 10 из 42 пациенток (23,8%) выявлены значимые изменения ИГХ-статуса опухоли при рецидиве. Наиболее частым переходом стала трансформация люминального В (HER2–) подтипа в ТНРМЖ (3 случая). Люминальный А перешёл в люминальный В (HER2–) в 2 случаях, ТНРМЖ трансформировался в люминальный В (HER2–) также в 2 случаях. В 2 случаях отмечен переход люминального В (HER2+) в HER2-позитивный нелюминальный подтип и один случай обратной трансформации (рисунок 1).

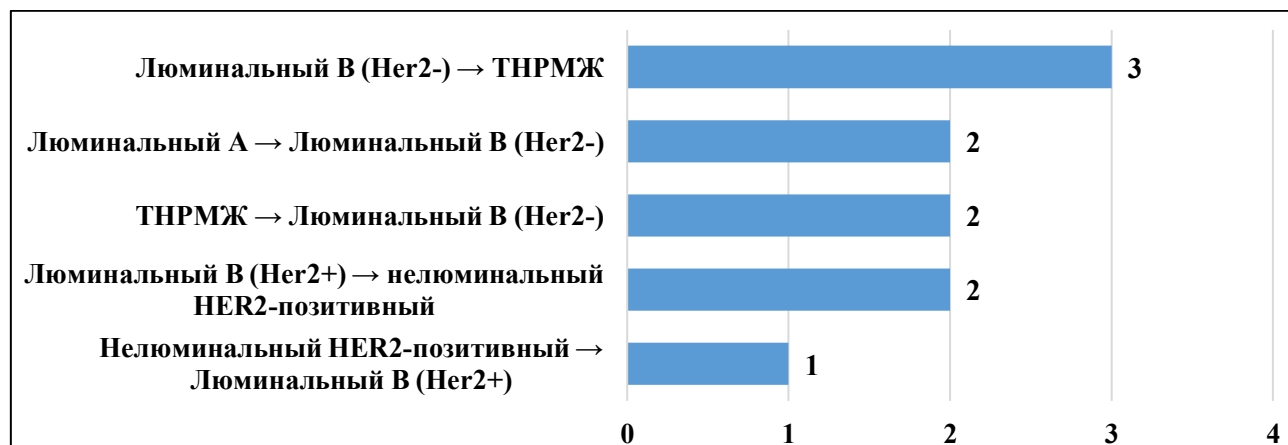


Рисунок 1. - Изменения в молекулярном подтипировании первичных и метастатических поражений

Для оценки влияния предшествующей терапии на стабильность рецепторного статуса проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. Все 42 пациентки имели полную информацию о лечении. Гормональная терапия назначена 21 пациентке, химиотерапия – 40, таргетная терапия – 9. Анализ показал протективный эффект гормональной терапии. Применение гормонального лечения снижало риск изменения экспрессии РЭ (ОР=0,692; $p=0,027$), РП (ОР=0,695; $p=0,030$) и HER2 (ОР=0,673; $p=0,017$). При таргетной терапии риск изменчивости HER2 повышался, однако различия не достигли статистической значимости (ОР=1,374; $p=0,129$). Химиотерапия значимого влияния на стабильность биомаркеров не оказывала.

Частота изменений биомаркеров зависела от локализации метастазов. При отдалённых метастазах динамика Ki-67 составила 38,7%, РП – 35,5%. Вариабельность HER2-статуса была максимальной при кожных (25,0%) и лимфоузловых (20,0%) метастазах. При плевральных метастазах изменения РП и Ki-67 отмечены в 42,9% случаев каждый.

Согласно современным клиническим рекомендациям (ESMO, NCCN), биопсия метастатического очага необходима для определения актуального ИГХ-статуса в связи с возможной фенотипической эволюцией опухоли. Для оценки клинической значимости этого подхода результаты лечения 42 пациенток с ребиопсией (определение РЭ, РП, HER2, Ki-67) сопоставлены с исходами 62 пациенток, у которых терапия рецидива назначалась без переоценки биомаркеров на основании профиля первичной опухоли. Тактика системного лечения в группе с ребиопсией определялась актуальным ИГХ-профилем. При люминальных HER2-негативных подтипах основой терапии являлась гормональная терапия, часто в комбинации с химиотерапией. При HER2-позитивном заболевании (как люминальном, так и нелюминальном) применялась таргетная анти-HER2 терапия. Для ТНРМЖ использовались схемы химиотерапии на основе антрациклинов, таксанов и препаратов платины. У 24 из 42 пациенток системная терапия дополнялась локальными методами (хирургическое вмешательство или лучевая терапия). У 10 пациенток (23,8% от

числа больных с ребиопсией), у которых зарегистрировано несоответствие молекулярного подтипа первичной и рецидивной опухоли, детально охарактеризована терапия до и после рецидива, отражающая коррекцию лечения на основании вновь полученных данных (таблица 4).

Таблица 4. - 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 AC + 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 AC + 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). AC – доксорубицин + циклофосфан; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой смерти 1.

Изменение молекулярного подтипа повлекло коррекцию системного лечения. При конверсии люминального рака в трижды негативный отменяли гормональную терапию и переходили на химиотерапию, а при приобретении гормональной чувствительности трижды негативными опухолями начинали гормональную терапию. Смена HER2-статуса или уровня пролиферативной активности служила основанием для пересмотра цитостатических режимов и таргетных агентов. Тестирование на мутации BRCA1/2 не проводилось, поэтому PARP-ингибиторы не назначались.

Для объективизации преимуществ ребиопсии проведено 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). 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 прогрессирования на фоне терапии была 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) (таблица 5).

Таблица 5. - 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≥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.

На основании результатов проспективного анализа и современных международных клинических рекомендаций сформулирована тактика ведения пациенток при рецидиве или отдалённых метастазах РМЖ (рисунок 2).

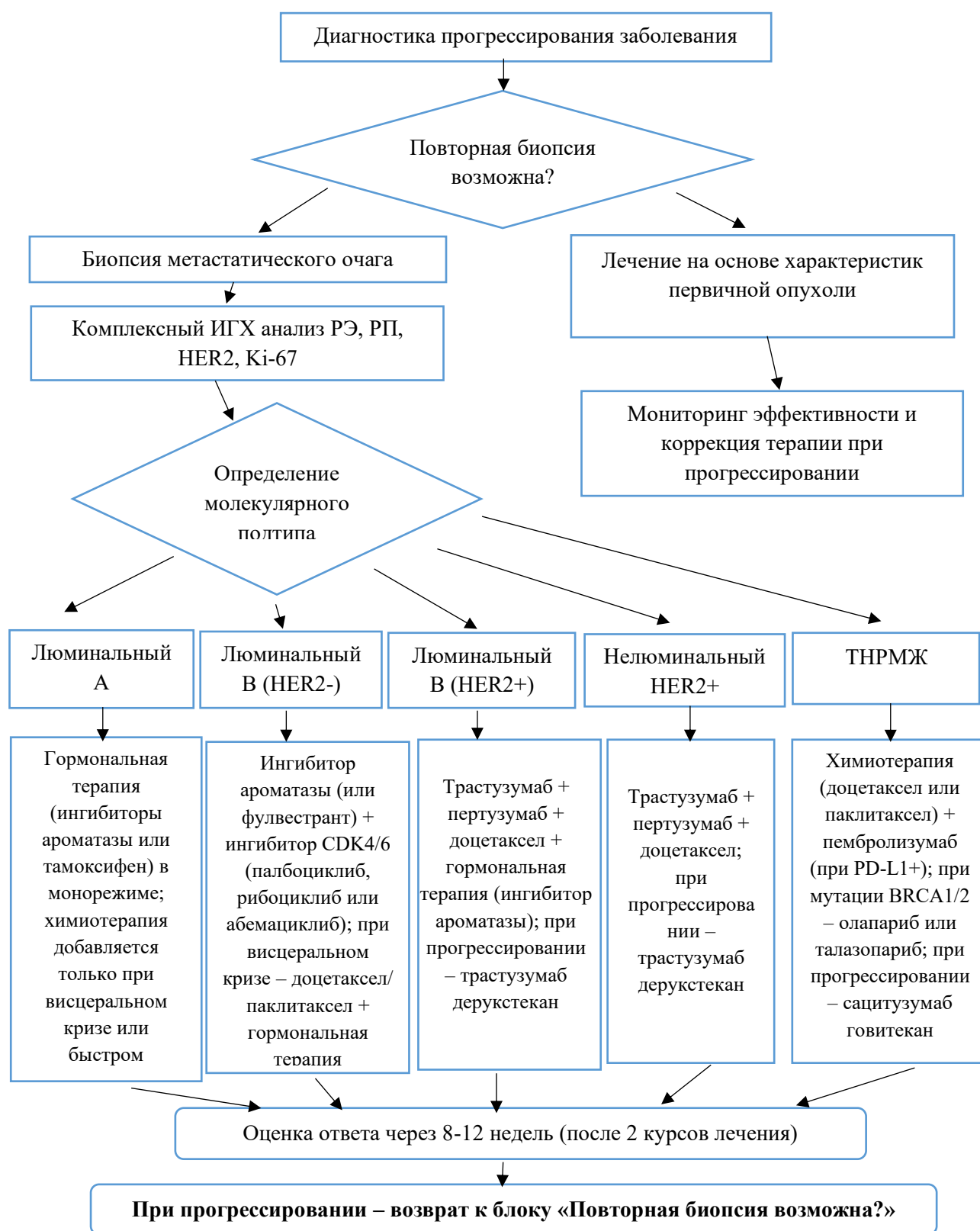


Рисунок 2. - Тактика ведения пациенток рака молочной железы при возникновении рецидива

Обязательная морфологическая верификация рецидивного очага с полным ИГХ-исследованием (РЭ, РП, HER2, Ki-67) составляет основу предлагаемой тактики. При наличии показаний объём исследований дополняется определением мутаций BRCA1/2 и экспрессии PD-L1. Терапевтическая стратегия определяется установленным подтипом рецидива. При люминальных HER2-негативных формах основой лечения служит гормональная терапия, а при подтипе В она комбинируется с ингибиторами CDK4/6. При HER2-позитивных рецидивах показана двойная анти-HER2 блокада с последующим применением трастузумаба дерукстекана при прогрессировании. Для трижды негативного рецидива базовой стратегией остаётся химиотерапия; при экспрессии PD-L1 схема дополняется пембролизумабом, во второй линии применяется сацитумаб говитекан, а при мутациях BRCA1/2 показан олапариб. При невозможности биопсии решение принимает мультидисциплинарный консилиум с обязательным динамическим контролем эффективности.

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-позитивный 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-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 11-А, 12-А, 14-А].

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 (ОР = 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 ВВП 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.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Суфиев, Л.А. Ожирение как фактор риска развития рака молочной железы [Текст] / 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 [Текст] / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева // Симург. – 2024. – №2 (22). – С.170-177.

[3-А]. Суфиев, Л.А. Иммуногистохимическая оценка изменений биомаркеров при рецидиве рака молочной железы [Текст] /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 местнораспространённого рака молочной железы [Текст] / 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 [Текст] / Л.А. Суфиев, С.Г. Раджабова, С.К. Кузибаева // Симпозиум Актуальные проблемы онкологии с международным участием. – 2023. – С. 222.
- [8-А]. Суфиев, Л.А. Молекулярные подтипы рака молочной железы и их клиническое значение [Текст] / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева // 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 [Текст] / 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 [Текст] / 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 [Текст] / 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 [Текст] / Д.С. Мирзоева, Л.А. Суфиев, И.В. Анохина // Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 281.

[13-A]. Суфиев, Л.А. Динамика биомаркеров и оптимизация терапии при рецидиве рака молочной железы на основе ребиопсии [Текст] / 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-A]. Суфиев, Л.А. Молекулярно-биологические особенности подтипов рака молочной железы по данным иммуногистохимического анализа [Текст] / Л.А. Суфиев, А.И. Муродзода, Р.М. Джалолов // Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 301.

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 – неоадьювантная 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

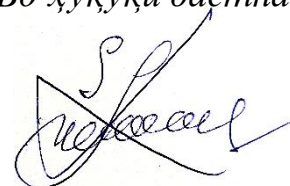
RECIST – критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

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

**МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ «МАРКАЗИ ҶУМҲУРИЯВИИ
ИЛМИИ САРАТОНШИНОСӢ»**

ВБД: 618.19-006.6-036.87-08:577.2

Бо ҳуқуқи дастнавис



**СУФИЕВ
ЛОИҚ АБДУВАҲОБОВИЧ**

**БЕҲТАР СОХТАНИ НАТИҶАҲОИ ТАБОБАТИ РЕТСИДИВИ
САРАТОНИ ҒАДУДИ ШИРӢ БО ДАР НАЗАРДОШТИ
ХОСИЯТҲОИ БИОЛОГИИ ОМОС**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи
илмӣ номзади илмҳои тиббӣ
аз рӯйи ихтисоси 3.1.12. Онкология

Душанбе - 2026

Диссертатсия дар пойгоҳи МД «Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ»-и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон иҷро карда шудааст

Роҳбари илмӣ: **Мирзоева Дилором Сатторовна** – доктори илмҳои тиббӣ, ходими пешбари илмӣ МД «Маркази ҷумҳуриявии илмӣ саратоншиносӣ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ

Муқарризони расмӣ: **Абдрахманова Алия Жаналиковна**, доктори илмҳои тиббӣ, роҳбари Маркази омосҳои ғадуди шири Пажуҳишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии саратоншиносӣ ва радиологии Қазоқистон;

Қараев Идибек Исломуддинович, номзади илмҳои тиббӣ, директори Маркази саратоншиносии вилояти Хатлон

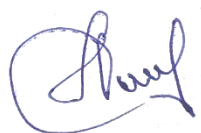
Муассисаи пешбар: Донишгоҳи давлатии тиббии Самарқанди Ҷумҳурии Ёзбекистон

Ҳимояи диссертатсия санаи «___» _____ соли 2026 соати «___» дар маҷлиси шурои диссертатсионии 6D.KOA-040-и назди МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Суроға: 734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон ш. Душанбе, кӯчаи Сино, 29-31, e-mail: info@tajmedun.tj; +992928217755.

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ соли 2026 фиристода шудааст.

Котиби илмӣ
шурои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиббӣ, дотсент



С.Ғ. Али-Зода

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Саратони ғадуди ширӣ (СҒШ) мақоми мушкilotи глобалии тиббиву иҷтимоиро дар худ нигоҳ медорад ва аз шаклҳои нисбатан паҳншудаи номияҳои бадсифати занҳо ба шумор меравад [20, саҳ. 15-23; 21, саҳ. 477-495; 26, саҳ. 209–249]. Тибқи маълумоти Д.В. Калинина ва ҳаммуаллифон, «Саратони ғадуди ширӣ (СҒШ) мувофиқи вазъият дар соли 2020 тибқи маълумоти агентии таҳқиқоти саратон GLOBOCAN аз ҷумлаи намудҳои зиёд ташхисшавандаи саратон дар тамоми дунё ба ҳисоб меравад» [8, саҳ. 14–20]. Тибқи маълумоти М.И. Глузман ва ҳаммуаллифон, «Дар соли 2022 дар ҷаҳон 2295686 ҳолат ва 665 684 натиҷаи марговар ба қайд гирифта шуд» [6, саҳ. 102–108]. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон СҒШ мавқеи пешсафиро ишғол мекунад. Дар таҳқиқоти С.С. Расулов ва ҳаммуаллифон нишон дода шудааст, ки «Дар Тоҷикистон дар давраи солҳои 2016–2020 ниш афзоиши устувори гирифторшавӣ ба СҒШ дида мешавад, дар ин маврид ҳиссаи ин беморӣ дар байни ҳама номияҳои бадсифат 13,1%-ро ташкил медиҳад » [14, саҳ. 558–564]. Тибқи маълумоти А.Б. Мирзоева, «Гирифторшавӣ ба СҒШ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон сол то сол зиёд мешавад ва ба таври устувор дар байни ҳама номияҳои бадсифати аҳолии зан мавқеи аввалро касб мекунад» [12, саҳ. 65–70].

Сарфи назар аз пешравиҳои табобат, хатари бозгашти беморӣ муҳим боқӣ мемонад [18, саҳ. 128-146; 23]. Мувофиқи маълумотҳои Л.Ж. Султонова ва ҳаммуаллифон, «Дар 9-17%-и беморон ретсидивҳои маҳаллӣ дар давоми 10 сол пайдо мешаванд». Дар ин маврид хатари сар задани лонаҳои тақрорӣ бо хосиятҳои биологӣи номия вобастагии зич доранд ва «аз сохторҳои гистологӣи омос, суръати инкишофи он, дараҷаи сироятнокӣ ва тамоил ба метастазшавӣ, инчунин то андозаи назаррас пешгӯӣи беморӣ низ муайян карда мешавад» [18, саҳ. 128–146]. Интихоби стратегияи оптималии табобат ва арзёбии эҳтимоли ретсидив таҳлили комплекси бисёр параметрҳои талаб мекунад. Тавре ки Л. Ж. Султонова ва ҳаммуаллифон зикр мекунанд, «Интихоби усули табобати саратони ғадуди ширӣ марҳалаи беморӣ, шакли клиникӣи омос, синну сол ва ҳолати умумии бемор, инчунин маълумотҳои иловагӣ муайян мекунанд, ки

хосиятҳои омосҳои ҷудогона ва организми беморро муайян мекунад (гормоналӣ, иммунӣ ва ғайра)» [18, саҳ. 128–146].

Проблемаи калидии муайянкунадаи натиҷаҳои табобат тағйирпазирии хусусиятҳои омос мебошад. Мувофиқи таърифи М.И. Глузман ва ҳаммуаллифон «Гуногунчинсии омос аз маҷмуи хусусиятҳои биологие иборат аст, ки ба гурӯҳи алоҳидаи ҳучайраҳо дар дохили як омос хос мебошанд» [5, саҳ. 623–631]. Муҳаққиқон нишон медиҳанд, ки «Дар чараёни таҳқиқотҳои сершумор исбот карда шудааст, ки ин хусусиятҳо метавонанд дар вақти пешравии беморӣ ва таҳти таъсири табобат тағйир ёбанд ... эҳтимол ин бинобар аз ибтидо баланд будани гуногунчинсии СҒШ ва интиҳоби селективии насли ҳучайраҳо ба амал меояд» [6, саҳ. 102–108]. Тибқи маълумоти О.Н. Ганусевич ва ҳаммуаллифон, «Мувофиқат накардан аз рӯйи статуси ретсепторӣ то 60 % мерасад», дар ин маврид дар таҳқиқотҳои онҳо «мувофиқат накардан аз рӯйи статуси ретсепторӣ 8 (72,7%) бемори дорои омоси ретседивӣ ба мушоҳида мерасад, ки асосан аз ҳисоби талаф шудан ва ё кам шудани миқдори ретсепторҳои прогестерон (PR) ба вуҷуд омадааст» [4, саҳ. 51–55]. Авре ки М.И. Глузман ва ҳаммуаллифон қайд мекунад «Аз ҳама тағйироти зиёд дучоршаванда талафи ретсепторҳои прогестеронӣ будааст, дар 76 % -и ҳолатҳо...дар 19 % талафи ҳам ретсепторҳо ҳам дар прогестерон ва ҳам дар эстроген ба мушоҳида мерасад, ки ин ба конверсияи зертипи ИГХ то се карат манфӣ оварда расонид» [6, саҳ. 102–108].

Вобаста аз гузаронидани ташҳиси такрорӣ стандарти ҳатмӣ шуда менамояд [6, саҳ. 102–108; 9, саҳ. 19–26; 22, саҳ. 426–436]. Тавре ки М.И. Глузман ва ҳаммуаллифон қайд мекунад, «Ҳама дастурҳои муосир (NCCN, ESMO, RUSSCO) оид ба табобати СҒШ такрор кардани биопсия ва бознигариҳои ИГХ-статусро (экспрессияи ЭР, ПР, ретсепторҳои HER2 ва Ki-67) ҳангоми пешравии беморӣ тавсия мекунад». Ин ҳолат нисбат ба мураккабии беморон муносибати ҷиддиро талаб мекунад, чунки «ичро кардани ребиопсия... имконият медиҳад, ки табобати минбаъдаи зидди омоси инфиродӣ карда шавад» ва «муайян кардани номувофиқаткунӣ аз рӯйи натиҷаҳои ИГХ-таҳқиқот дар 48%-и ҳолатҳо ба иваз шудани тактикаи табобат оварда расонид» [6, саҳ. 102–108].

Ҳамин тавр, ретсидиви СҒШ сабаби асосии фавт боқӣ мемонад ва аз муқовиматнокии омос дарак медиҳад. Гуногун будани маълумотҳо оид ба басомад ва хусусиятҳои ретсидивҳо, набудани алгоритмҳои ягона ва зарурати арзёбии динамикии биологияи омос таҳқиқоти минбаъдaro талаб мекунад. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон СҒШ ретсидивӣ то имрӯз бидуни муайян кардани зернавӣ молекулярӣ ретсидив гузаронида мешавад, ки ин мубрамиёт ва аҳамияти амалии таҳқиқоти мазкурро тасдиқ менамояд, ки ба беҳтарсозии натиҷаҳои табобати ин категорияи беморон равона шудааст.

Дарачаи коркарди илмӣи проблемаи мавриди омузиш. Сарфи назар аз пешравиҳои табобати СҒШ, ретсидиви беморӣ ҳамчун мушкилоти муҳимми клиникӣ боқӣ мемонад [13, сах. 35–40; 23]. Тибқи маълумоти Л.Ж. Султонова ва ҳаммуаллифон, «Дар 9–17% -и беморон ретсидивҳои маҳаллӣ дар давоми 10 сол инкишоф меёбанд» [18, сах. 128–146]. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон, тавре ки С.С. Расулов ва ҳаммуаллифон қайд мекунад, «Ин беморӣ ба рушди ҳамасола майл дорад ва дар байни дигар номияҳои бадсифат мавқеи аввалро ишғол мекунад» [14, сах. 558–564]. Равишҳои муосири табобат дар заминаи таҳлили хусусиятҳои биологӣ асос ёфтаанд [7, сах. 5–40; 15, сах. 42–45; 19, сах. 157–200]. К.В. Конишев ва ҳаммуаллифон ишора мекунанд, ки «Муайян кардани зернави суррогати (ивазкунандаи) биологии омос дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти иммуногистохимиявӣ (ИГХ)... дар интихоб намудани тактикаи муносиби табобатӣ нақши муҳим дорад » [9, сах. 19–26]. Ба андешаи Н.А. Алайчиев ва ҳаммуаллифон, «Яке аз мушкилоти асосии табобати СҒШ хатари баланди инкишофи ретсидивҳои локорегионарӣ мебошад» [1, сах. 24–29]. Дар таҳқиқоти М.П. Мглинетс ва ҳаммуаллифон, таъкид карда мешавад, ки «Равиши инфиродӣ, ки дар зминаи зертипҳои молекулярӣ, мушахассоти генетикӣ ва ҷавобҳои клиникӣ асоснок шудааст, бояд асоси стратегияи табобати шаклҳои агрессивии саратони ғадуи ширӣ бошад» [11, сах. 78–82]. Аммо оптимизатсияи стратегияи табобати ретсидиви СҒШ, ки феномени ноҳамгунии дохилиомосӣ, динамикаи тағйироти биомаркерҳо ва хусусиятҳои инфиродии беморонро ба эътибор

мегирад, соҳаи таҳқиқотҳои ғаёл боқӣ мемонад ва омузиши амиқи минбъдаро талаб мекунад [6, саҳ. 102–108].

Тавсияҳои амалкунандаи байналмилалӣ клиникӣ (NCCN, ESMO) аз принсипҳои умумии интихоби табобати ретсидиви СҒШ иборатанд, аммо аксар вақт пурра хусусиятҳои инфиродӣ омосро, табобати қаблӣ ва феномени конверсияи ретсеторҳоро ба ҳисоб намегирад [22, саҳ. 426–436; 24, саҳ. 159–182]. Масъалаҳои калидии марбут ба муайян кардани муттасилии оптималии истифодаи усулҳои гуногуни табобат, аз ҷумла химиотерапия, табобати гормоналӣ, табобати мақсаднок ва шуой вобаста аз зертипи молекулярӣ ретсидив ва ҳаҷми осеб баҳсталаб ва ҳалнашуда боқӣ мемонанд [7, саҳ. 5–40; 18, саҳ. 128–146].

Иккишофи резистентнокии барои табобат монеи маҳим ба ҳисоб меравад [5, саҳ. 623–631; 6, саҳ. 102–108; 16, саҳ. 33–41; 17, саҳ. 25–39]. Л.Ю. Владимирова ва ҳаммуаллифон шарҳ медиҳанд, ки «Сабаби пайдо шудани резистентнокии дувумӣ ҳам мутатсияи ретсепторҳо ба гормонҳои стероидӣ ва ҳам ғаёлшавии роҳҳои нави сигнали ба ҳисоб мераванд» [3, саҳ. 46–51]. Вобаста аз ин В.Ф. Семиглазов ва ҳаммуаллифон аҳамияти синҳои препаратҳоро нишон медиҳанд: «Ингибиторҳои CDK 4/6 (палбосиклиб, абемасиклиб, рибосиклиб) бештар таҳқиқ шудаанд. Самаранокии баланди онҳо ҳангоми ER+ СҒШ метастазӣ исбот карда шудааст» [16, саҳ. 33–41]. Мувофиқи таҳлили М.И. Глузман ва ҳаммуаллифон, «Ҳатари пешравии аз ҷиҳти омӯрӣ муҳим дар сурати мавҷуд будан аломатҳои ааввалия... ва гормонорезистентнокии дувумӣ баланд мешавад» [5, саҳ. 623–631]. Вобаста аз ин, М.В. Макаров ва ҳаммуаллифон, қайд мекунанд, ки дар амалияи клиникӣ «ҷустуҷӯи маркерҳои нави самаранокии табобати гузаронидашуда ва инкишофи резистентнокии ба препаратҳои муайян узаронида шуда истодаанд» [10, саҳ. 1002–1013].

Нақши иммунотерапия дар табобати ретсидивҳо ва метастазҳои СҒШ, мхсусан дар заминаи зергурӯҳи СҒШСМ – саратони ғадуди ширии сегонаи манфӣ ғаёлона мавриди омузиш қарор дорад [2, саҳ. 1–19; 25, саҳ. 810–821]. Тавре ки В.Ф. Семиглазов ва ҳаммуаллифон қайд мекунанд, «Дар таҳқиқоти

Impassion-130 истифода кардани атезолизумаба... ҳангоми СҒШСМ (саратони ғадуди ширии сегонаи манфӣ) метастазӣ нишондиҳандаҳои зиндамони 2-солаи бидуни пешравӣ зиёд шудааст (дар гурӯҳи дорои PDL1 позитивӣ)». Ғайр аз ин, «Арзёбии микдории патоморфологии TILs иттилооти пешгӯйикунандаи бештар медиҳад, нисбат ба дараҷаи бадсифатӣ (G) ҳангоми HER2+ ва СҒШСМ» [16, саҳ. 33–41].

Арзёбии самаранокии табобти ретсидиви СҒШ такмил минбаъда ва равиши комплексиро талаб мекунад. Д.Н. Стрункин ва ҳаммуаллифон таъкид мекунанд, ки «Ягон усули клиникии таҳқиқот, аз ҷумла томографияи магнитӣ-резонансӣ, имконият намедиханд, ки дараҷаи тағйироти патоморфологии омос ба таври эътимоднок арзёбӣ карда шавад» [17, саҳ. 25–39]. Ба андешаи Л.Ж. Султонова ва ҳаммуаллифон «Танҳо равиши комплексӣ нисбат ба ташҳиси ин беморӣ бо таҳқиқоти ҳатмӣ морфологӣ имконият медиҳад, ки тактикаи муносиби табобат таҳия ва натиҷаҳои бевосита ва дури табобат беҳтар карда шавад» [18, саҳ. 128–146].

Сарфи назар аз кӯшишҳои муҳимми ҷомеаи илмӣ, оптимизатсияи табobati СҒШ бо дар назардошти хосиятҳои биологии омос вазифаи актуалӣ ва бисёрҷиҳатӣ боқӣ мемонад. Таҳқиқоти мазкур ба пурра намудани ҳолигии ин прблема тавассути роҳандозӣ кардани таҳлили комплексии клиникӣ-морфологӣ ва молекулярӣ-биологии омоси аввалия ё ретсидивӣ, арзёбӣ намудани басомад ва аҳаммияти пешгӯйикунандаи тағйироти статуси биомаркерҳои калидӣ (PЭ, PП, HER2, Ki-67), инчунин асоснок кардани самаранокии клиникии табобат нигаронида шудааст, ки дар асоси таҳқиқоти ИГХ лонаи ретсидивӣ таъин гардидааст,

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзӯҳои илмӣ. Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар доираи амалӣ кардани мавзуи илмӣ-таҳқиқотии ташаббусии лоиҳаи МД «МЦИО» ВТ ва ҲИА ҚТ – «Скрининг, ташҳис ва табobati саратони ғадуди ширӣ», Барномаи миллии «Профилактика ва назорати бемориҳои онкологӣ барои солҳои 2025-2029», инчунин бо мақсади амалӣ сохтани Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 03.12.2012 таҳти № 676

«Оид ба дурнамои пешгирӣ ва назорати бемориҳои ғайрисироятӣ ва травматизм дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар солҳои 2013-2023». Ҳамчунин мавзӯ, мақсад ва вазифаҳои муҳтавои диссертатсия ба ҷабҳи дахлдори «Стратегияи Ҷумҳурии Тоҷикистон дар соҳаи илм, технология ва инноватсия дар давраи то соли 2030» мувофиқат мекунад (бо Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти №263 аз 30.06. соли 2021 тасдиқ шудааст), «Стратегияи ҳифзи саломатии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон дар давраи то соли 2030» (бо Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти №414 аз 30.09 соли 2021 тасдиқ шудааст) ва “Барномаи давлатии рушди илм ва инноватсия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2023-2027” (бо Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти №417 аз 31 августи соли 2021 тасдиқ шудааст), иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот - беҳтар сохтани натиҷаҳои табобати ретсидивҳои саратони ғадуди ширӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар асоси таҳлили комплекси хусусиятҳои клиникӣ-морфологӣ ва молекулярӣ-биологӣ омосҳои аввалия ва ретсидивӣ.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Гузаронидани таҳлили муқоисавии хусусиятҳои клиникӣ-морфологӣ ва молекулярӣ зертипҳои омоси аввалия дар беморони дорои ретсидиви саратони ғадуди ширӣ ва бидуни ретсидив бо мақсади муайян кардани предикторҳои пешравӣ;

2. Арзёбӣ кардани басомад ва хусусиятҳои тағйири статуси биомаркерҳои калидӣ (ретсепторҳои эстроген, прогестерон, HER2, шохиси Ki-67) ва зертипи молекулярӣ байни омоси аввалия ва ретсидив ё лонаи метастазӣ;

3. Таҳлил намудани таъсири фарқиятҳои муайянкардшуда дар статуси биомаркерҳо дар байни омоси аввалия ва ретсидивӣ ба пешгӯии беморӣ;

4. Арзёбӣ кардани самаранокии схемаҳои гуногуни табобати саратони ғадуди ширӣ вобаста аз статуси иммуногистохимиявии лонаи ретсидивӣ.

Объекти таҳқиқот. Ба сифати объекти таҳқиқот асноди тиббӣ ва маълумотҳои клиникӣ 208 бемори дорои СҒШ инвазивӣ, ки дар МД «Маркази

ҷумҳуриявии илмӣ онкология» ВТ ва ҲИА ҚТ дар давраи солҳои 2017–2025 таҳти таҳқиқ ва табобат қарор доштанд, хизмат намуданд. Гурӯҳи асосиро 104 бемори дорои ретсидивҳои тасдиқшудаи беморӣ ва гурӯҳи назоратиро -104 бемори бидуни аломатҳои ретсидив дар муҳлати минималии муоина 5 сол ташкил карданд. Дар гурӯҳи проспективӣ барои таҳлили динамикаи биомаркерҳо 42 бемори дорои ретсидив дохил карда шудаанд, ки дар онҳо биопсияи ретсидивӣ ё лонаи метастазӣ бо таҳқиқоти пурраи ИГХ иҷро карда шудаанд.

Мавзуи таҳқиқот. Мавзуи таҳқиқот хусусиятҳои клиникӣ (синну сол, статуси менструалӣ, марҳалаи беморӣ, мавқеи омос) ва молекулярӣ-биологии (профили ИГХ, дарҷаи тафриқапазирӣ, зертипи молекулярӣ) омоси аввалия ва ретсидивӣ, иртиботи мутақобилаи онҳо бо ҷараёни беморӣ, инчунин натиҷаҳои бевосита ва наздику дури табобат, ки бо назардошти сатуси актуалии ретсептори лонаи ретсидивӣ таъйин шудаанд, ба ҳисоб меравад.

Навгони илмӣ таҳқиқот. Бори нахуст дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар доираи таҳқиқоти ғзронидашда сохтори молекулярӣ-биологии ретсидивҳои саратони ғадуди ширӣ омӯхта шуд. Вобастагии ретсидиви омос аз марҳала ва аргрессивӣ будани зертипи молекулярии он муқаррар карда шуд, ки дар он рушди ретсидив ба таври эътимоднок аз паҳншавии ибтидоии раванди омос, дараҷаи пасти тафриқагии гистологӣ ва зертипи пешравандаи аввалияи молекулярӣ – люминалӣ алоқаманд ҳастанд. Дар HER2-негативӣ ва се қарат саратони негативӣ. Нишон дода шудааст, ки менопауза ва синну соли ҷавонӣ бо қоғиш ёфтани фосилаи бидуни ретсидивӣ ҳамбастагӣ доранд.

Дар асоси таҳлили проспективии 42 занӣ бемор басомади аз ҷиҳати оморӣ муҳимми мувофиқат накардани биомаркерҳои калидии байни омосҳои аввалия ва ретсидивӣ муқаррар карда шуд, ки 23,8%-ро ташкил дод. Бештарин номувофиқатӣ ретсептори прогестерона ($\kappa=0,377$) ва HER2 ($\kappa=0,152$) муайян карда шуд. Талаф додани ретсепторҳои гормоналӣ ва ба даст овардани HER2-позитивӣ омилҳои озоди пешгӯйикунанда ба ҳисоб мераванд, ки дар инҳо медианаи бадтарини зиндамонии бидуни ретсидив (15 моҳ) ҳангоми экспрессияи

баланди устувор Ki-67 ба мушоҳида расид, дар ҳоле ки HER2-статус бо негативӣ ба позитивӣ бо медианаи максималӣ (38 моҳ) ҳамбастагӣ дорад. Таъсири босуботкунандаи табобати қаблии гормоналӣ ба статуси ретсептории омос муайян карда шуд, дар ҳоле ки табобати мақсаднокро тамоюли баланд шудани хатари тағйирёбии HER2-статус ҳамроҳӣ мекунад, ки механизмҳои инкишофи резистентнокии пайдошударо ҳамроҳӣ мекунад.

Дар асоси маълумоти ба даст овардашуда дар амалия тактикаи муҳофизати беморони дорои CFIH ретсидивӣ таҳия ва татбиқ карда шуд, ки дар заминаи ребиопсияи ҳатмии лонаи метастазӣ ва таъйин кардани табобати системӣ бо назардошти ИГХ-профили актуалии омос бунёд шудааст. Исбот карда шудааст, ки ин равиши таххисӣ -табобатӣ имконият медиҳад, ки басомади ҷавобии объетӣ (аз 32,3% то 47,6%) коҳиш дода ва зиндамони бидуни пешравӣ (аз 6,5 то 10,2 моҳ) баланд бардошта шавад.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот. Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқоти диссертатсионӣ аз саҳми он дар рушди онкология ва амиқ будани донишҳо дар бораи биологияи CFIH иборат мебошад. Маълумоти ба даст овардашуда назарияи гунгунчинсии омосро тасдиқ мекунад ва тағйироти динамикии хосиятҳои биологии омосро дар раванди пешравӣ ва таҳти таъсири табобат намоиш медиҳанд. Ин фарзия дар бораи онро, ки ретсидивро клонҳои тобовар ба вуҷуд овардаанд, тасдиқ мекунад, ки равишҳо ба табобатро тағйир медиҳад. Тағйиротҳои муайянкардашудаи биомаркерҳои калидӣ, аз ҷумла аз даст додани ретсепторҳои гормоналӣ ва тағйири статуси HER2, механизмҳои молекулярии резистентнокии пайдошударо мекушояд.

Аҳамияти илмӣ-амалӣ аз имконпазир будани истифодаи натиҷаҳо дар такмил додани ёрии тиббӣ иборат мебошад. Тактикаи таҳияшудаи муҳофизати беморон, ки дар заминаи ребиопсияи ҳатмии лонаи ретсидивӣ таҳия карда шудааст, имконият медиҳад, ки ба табобати инфиродишуда гузаранд, ки мушаххасоти биологии омосро дар лаҳзаи пешравӣ ба эътибор мегирад. Беҳбудии исботшудаи самаранокии табобат ва зиндамонӣ барои бознигариҳои протоколҳои клиникӣ асос мешавад. Чунин равиш на танҳо барои баланд

бардоштани сифати ёрӣ, балки барои оптимизатсияи истифодаи захираҳои нигохдории тандурустӣ низ мусоидат мекунад. Таҳқиқот ҳамчунин аҳамияти таълимӣ-методӣ дорад, чунки маводи он метавонад, ки дар омода кардани мутахассисон ва густариши донишҳои муосир оид ба биологияи саратон ва принсипҳои табиӣ инфиродишуда истифода карда шавад.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

4. Муқаррар карда шудааст, ки ретсидиви CFШ дорои хусусиятҳои возеҳи гуногунҷинсии клиникӣ-биологӣ мебошад ва асоан дар беморони дорои таъхиси ибтидоии марҳалаҳои паҳншудаи беморӣ (III–IV), дараҷаи пасти тафриқаи омос (G3) ва зертипҳои агрессивии молекулярӣ (люминалии В HER2-негативӣ ва саратони секаратаи негативӣ) ҳастанд.

5. Муайян карда шудааст, ки ҳангоми пешравии CFШ дар 23,8%-и беморон тағйироти зертипи молекулярӣ омос ба амал меояд, ки бо фарқиятҳо дар статуси биомаркерҳои калидӣ (ретсепторҳои эстрогенӣ, прогестерон, HER2, Ki-67) дар байни омоси аввалия ва лонаи ресидивӣ зоҳир мешаванд ва омили мустақили пешгӯйикунандаву муайянкунандаи чараёни беморӣ ба ҳисоб мераванд.

6. Исбот карда шудааст, ки стратегияи табобат дар заминаи натиҷаҳои таҳқиқоти иммуногистохимиявии лонаи ретсидивӣ бунёд шудааст, на ин ки дар асоси маълумотҳои омоси аввалия, аз ҷиҳати клиникӣ асоснок мебошад ва имконият медиҳад, ки аз ҳисоби интихоби дурусти препаратҳои химиотерапия, табobati таргетӣ ва гормоналӣ ба таври эътимодноқ самаранокии табобат баланд бардошта шавад (басомади ҷавоби объективӣ ва зиндамонӣ бидуни пешравӣ).

Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо. Эътимоднокии натиҷаҳои таҳқиқоти диссертатсиониро репрезентативӣ будани намуна ва ҳаҷми кофӣ маводи клиникӣ таъмин мекунам. Пойгоҳи иттилоотӣ таҳлили ҳуҷҷатнокории аввалияи тиббӣ (картаҳои амбулаторӣ, протоколҳои таҳқиқотҳои гистологӣ ва ИГХ, розигии огоҳонидашуда), инчунин протоколҳои усулҳои инструменталӣ ва лаборатории таҳқиқотро дар бар мегирад, ки дар дафтарҳои бақайдгирӣ ва маълумотҳои пойгоҳи электронӣ сабт шудаанд. Ҳамаи мавод бо истифода аз

усулҳои муосири таҳлил, таҳти коркарди ҷиддии методолгӣ ва оморӣ қарор дода шуд. Нуқтаҳои илмӣ, хулосаҳо ва тавсияҳои амалӣ ба дизайни асосноки таҳқиқот, миқёси маводи аввалия ва натиҷаҳои таҳлили комплексии миқдорӣ ва сифатӣ таъя мекунамд. Натиҷаҳои асосии диссертатсия дар маҷаллаҳои илмии тақризшавандаи тасиянамудаи Комиссияи олии аттестатсионии (КОА) Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Федератсияи Россия барои пешниҳод қардани маоди таҳқиқоти диссертатсионӣ нашр шудаанд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Таҳқиқоти диссертатсионӣ ба шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 3.1.12. Онкология: зербанди 3.1. Биологияи рушди омос; зербанди 3.5 Аломатҳои клинӣ бемории омосӣ, таҳхиси номия бо истифода аз усулҳои таҳқиқоти клинӣ, лабораторӣ, биохимиявӣ, ситологӣ, иммунологӣ, патоморфологӣ, иммуногистохимиявӣ ва иммуноситохимиявӣ, молекулярӣ-биологӣ, генетикӣ, ситофлуориметрӣ, рентгенологӣ, эндоскопӣ, радиоизотопӣ ва дигар усулҳои таҳқиқот; таҳхиси тафриқии табобати омосӣ ва ғайриомосии беморӣ; (Таҳхиси омосҳо); зербанди 3.6. Табобати омос дар клиника (табобати омехта ва комплексии номияҳои бадсифат).

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот. Муаллиф самтҳои илмиро мустақилона интихоб қардааст, таҳлили маълумотҳои ба проблемаҳои таҳқиқшаванда бахшидаи адабиёти илмиро анҷом додааст. Дар якҷоги бо роҳбари илмӣ мақсад ва вазифаҳои таҳқиқот ва роҳҳои ба даст овардани онҳоро муайян қардааст. Таҳқиқотҳои клинӣ ва инструменталии беморон, пур қардани намунаҳои махсуси таҳияқардаи баҳисобгирӣ ва қартаҳои клинӣ шахсан аз тарафи муаллиф иҷро қарда шудаанд. Арзёбӣ ва шарҳи натиҷаҳои усулҳои лабораторӣ, инструменталӣ, морфологӣ (гистологӣ) ва ИГХ бо иштироки табибони бахшҳои дахлдори МД “МҶИО” ғзаронида шудаанд. Баррасии натиҷаҳои ба даст овардашуда, мурағтаб сохтани хулосаҳо ва тавсияҳои амалӣ яҷуҷа бо роҳбари илмӣ амалӣ қарда шудааст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи таҳқиқоти диссертатсия дар конференсияҳои солонии илмии МДТ «ДДТТ ба номи Абуали

ибни Сино» (солҳои 2022–2025), дар съезди XIV онкологҳо ва радиологҳои ИДМ ва Авросиё (Душанбе, соли 2024), дар Форуми Авросиёи онкологҳо «Дастовардҳои илм барои онкологияи муосир» (Тошкент, соли 2025), ҳамчунин дар саммит оид ба саломатии занҳо Чин (Синтсзян) – Осиёи Марказӣ (Урумчи, Чин, соли 2025), инчунин дар съезди XV онкологҳо ва радиологҳои ИДМ ва Авросиё (Душанбе, соли 2026) гузориш ва баррасӣ шудааст. Тасвиби диссертатсия дар чаласаи шурои илмӣ МД «Маркази ҷумхуриявии илмӣ онкологӣ» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (протоколи №1, 16.03. соли 2026) гузаронида шудааст.

Натиҷаҳои таҳқиқот дар фаъолияти амалии клиникӣ ва табобатии МД «МЦИО» ВТ ва ҲИА ҚТ татбиқ шудааст.

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Аз рӯйи мавзуи таҳқиқоти диссертатсия 14 таълифоти илмӣ, аз ҷумла 5 мақолаи илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Федератсияи Россия нашр шудааст.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Сохтори диссертатсия мувофиқи услуби маъмулӣ, дар ҳаҷми 153 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шудааст. Аз муқаддима, 5 боб (шарҳи адабиёт, мавод ва усулҳои таҳқиқот, 2 боби таҳқиқоти натиҷагирӣҳои ҳуди муаллиф ва боби шарҳи натиҷаҳои таҳқиқот), хулосаҳо, тавсияҳои амалии таҳқиқот ва феҳристи адабиёти истифодашуда иборат аст. Феҳристи адабиёт 172 сарчашмаи илмиро дар бар гирифтааст, ки аз онҳо 84 сарчашма аз донишмандони ватанӣ ва 88 сарчашма бо дигар забонҳои хориҷӣ мебошанд. Дар диссертатсия 10 расм ва 23 ҷадвал оварда шудааст.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Таҳқиқот дар пойгоҳи МД «Маркази ҷумхуриявии илмӣ онкологӣ» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон дар давраи солҳои 2017–2025 иҷро карда шудааст. Дизайни таҳқиқот таҳлилҳои ҷузъҳои ретроспективӣ ва проспективиро дар бар мегирад. Дар марҳалаи аввал (ретроспективӣ) омузиши хусусиятҳои клиникӣ-

демографӣ, морфологӣ ва молекулярӣ-биологии омоси аввалия, ҳамчунин ҳаҷми табобати аввалия дар 104 бемор гузаронида шуд, ки бо ретсидиви СҒШ ҳуччатгузорӣ шудаанд (гурӯҳи асосӣ). Гурӯҳи назоратӣ 104 бемори бидуни аломатҳои ретсидивро дар бар гирифт, ки муҳлати камтарини муоинаи онҳо 5 сол буд, интиҳоб бо усули интиҳоби тасодуфӣ бо таъмин кардани муқоисашавандагӣ аз рӯйи синну сол ва параметрҳои асосии демографӣ сураи гирифт.

Дар марҳалаи дуюм (проспективӣ) аз гурӯҳи асосӣ зергурӯҳи иборат аз 42 нафар бемор ҷудо карда шуд, ки дар онҳо ретсидив ё метастазҳои дур дар давраи муоинаи аъол инкишоф ёфтанд. Дар ҳамаи онҳо биопсияи лонаи ретсидивӣ/метастазӣ бо таҳқиқоти пурраи ИГХ – муайян кардани статуси РЭ, РП, HER2/neu ва шохиси фаъолнокии пролиферативии Ki-67 иҷро карда шуд. Ин имконият дод, ки таҳлили муқоисавии биомаркерҳо дар намунаҳои ҷуфт «омоси аввалия – лонаи ретсидивӣ» гузаронида шавад. Ба таври илова муқоисаи натиҷаҳои табобат гузаронида шуд: дар 42 бемор табобат дар асоси маълумотҳои ИГХ-арзёбии такрории ретсидивҳои омос ва дар 62 бемор -дар профили омоси аввалия бидуни биопсияи такрорӣ гузаронида шуд.

Критерияҳои дохилкунӣ: СҒШ инвазивии тасдиқшуда аз назари гистологӣ; табобати аввалияи хатмшуда; ретсидиви бо санад тасдиқшуда (барои гурӯҳи асосӣ) ё вуҷуд надоштани он дар муддати ≥ 5 сол (барои гурӯҳи назоратӣ); мавҷуд будани маълумотҳои мукаммали клиникӣ-морфологӣ, аз ҷмла марҳалаи TNM (нашри 8), типҳои гистологӣ, дараҷаи бадсифатӣ (Grade) ва ИГХ-профили омоси аввалия. Барои зергурӯҳи проспективӣ – дастрас будани лона барои биопсия, гирифтани намуна, мавоии кифоя барои таҳқиқоти ИГХ ва розигии огоҳонидашудаи беморон. Критерияи хориҷкунӣ: номияҳои бадсифати ҳамзамон (синхронӣ) ё ноҳамзамон (метаронӣ) бо ҷойгиршавии мутафавит; табобати аввалия дар дигар муассиса бидуни шарҳи муфассал; дар ҳуччатҳо набудани параметрҳои калидӣ.

Таъхис, марҳалабандӣ ва таъйиди ретсидив мувофиқи протоколҳои миллӣ, ки бо тавсияҳои ESMO, NCCN ва консенсуси Сент-Галлен асоснок карда

шудаанд, анҷом дода шуд. Типи гистологиро мувофиқи таснифи ТУТ (нашри 5-ум, 2019), дараҷаи бадсифатиро тибқи системаи Ноттингем, патоморфози табобатро тибқи шкалаи Miller-Payne муайян карданд. Марҳалабандӣ– мувофиқи системаи TNM наشري 8-ум (AJCC/UICC, 2017) сурат гирифт. Зернавӣи молекулярӣ дар соси таҳқиқоти ИГХ (РЭ, РП, HER2, Ki-67) бо истиода аз критерияҳои консенсуси Сент-Галленский ва ASCO/CAP иҷрокарда шуд. Биопсияи лонаи ретсидивӣ таҳти ТУС ё назорати ТК (трепан-биопсия бо сузанҳои 14–16 G) гузаронида шуд; дар сурати имконнопазир будани тасдиқ кардани инвазия ташхис дар консилиуми бисёрфанӣ дар асоси маҷмуи маълумотҳои клиникӣ, инструменталӣ ва динамикаи онкомаркёрҳои СА 15-3 гзошта мешавад.

Таҳқиқоти комплексӣ аз ҷамъоварии маълумотҳои клиникӣ-анамнезӣ, лабораторӣ (умумиклиникӣ, таҳлилҳои биохимиявӣ, муайян кардани СА 15-3), морфологӣ (гистологӣ ва ИГХ) ва усулҳои инструменталӣ (маммография, ТУС, ТК, ТМР, ПЭТ/КТ, эхокардиография) иборат буд. Арзёбии ҷавоб ба табобат тибқи критерияи RECIST 1.1. анҷом дода шуд.

Коркарди омории мавод бо истифода аз бастваи IBM SPSS Statistics 26.0 ва R Statistics иҷро карда шуд. Критерияи χ^2 Пирсон, критерияи дақиқи Фишер, U-критерияи Манн-Уитни, ANOVA, критерияи Краскел-Уоллис, коэффитсиенти капп Коэн, усули Каплан-Мейер бо тести лог-ранк, таҳлили серомили логистикӣ регрессивӣ истифода карда шуданд. Фарқиятро ҳангоми $p < 0,05$ будан аз ҷиҳати омории муҳим шумориданд.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Ба таҳқиқот 140 бемори дорои ретсидиви СҒШ ҷалб карда шуд, ки дар МД «МҚИО» дар солҳои 2017– 2025 таҳти муоина қарор доштанд. Синну соли беморон аз 24 то 78 -сола буд (синну соли миёна 48,7 сол).

Вақти миёнаи то ретсидив дар занҳое, ки сикло ҳифз кардаанд $32,8 \pm 4,9$ моҳ буд, дар беморони бо менопауза $17,7 \pm 4,7$ моҳ буд ($p < 0,01$). Бештаринҳо (62, 59,6%) дар ҳолати менопауза буданд, 42 (40,4%) ва наслрониашонро нигоҳ доштаанд.

Дар байни беморон соҳибхоназанҳо бартарӣ доштанд – 57 (54,8%), коркунҳо 40 (38,5%), нафақагирҳо – 7 (6,7%) буданд. Дар 89 ҳолат (85,6%) омосро ҳангоми худмуоинакунӣ ва танҳо дар 4 (3,8%) – дар моинаҳои профилактикӣ муайян карданд. Таъхир кардани мурочиат бештар аз як сол дар 15 (14,4%) бемор дида шуд. Дар беморони дорои ретсидивҳо омилҳои стимулятсии тулонии эстргенӣ муайян карда шуд: ҳайзи барвақт (12,3 - солагӣ), ҳайзи дер (47,5 - солагӣ), фарбеҳӣ– 23 (22,1%).

Дар таҳлили муқоисавӣ (гурӯҳи асосӣ – 104 беморзан дорои ретсидив, назоратӣ – 104 бе ретсидив дар 5 сол) муқаррар карда шуд, ки синну соли миёна дар гурӯҳи назоратӣ 50,1 солро ташкил дод. Аз ҷиҳати гистологӣ карсиномаҳои инфилтратсионӣ бартарӣ доранд: 64 (61,5%) дар гурӯҳи асосӣ ва 61 (58,7%) дар гурӯҳи назоратӣ. Карсиномаи лобулярӣ мутаносибан дар 20 (19,2%) ва 25 (24,0%) майян карда шуд ($p > 0,05$).

Аз рӯи марҳала ҷудо кардани TNM ҳел фарқ мекард. Дар гурӯҳи ретсидивӣ марҳалаи ба таври маҳаллӣ паҳншуда марҳалаҳои IIIA–IIIC 66,3%, марҳалаи IV – 10,6%-ро ташкил дод. Дар гурӯҳи назоратӣ марҳалаҳои барвақт (0, I, IIA) дар 85,6% муайян карда шуд, ҳол он ки дар гурӯҳи ретсидив танҳо 23,1% буд. Дар гурӯҳи беморони дорои ретсидиви CFШ аз ҷиҳати оморӣ муҳим омосҳои кам тафриқашаванда бартарӣ доштанд (G3), ки дар 41,3% -и беморон ташҳис карда шуда буд, дар гурӯҳи назоратӣ дар ин категория танҳо 14,4% -и ҳолатҳо ба қайд гирифта шуд. Баръакс, дар гурӯҳи назоратӣ бартариҳои назарраси номияҳои ба таври баланд ва миёнатафриқавӣ (G1 и G2) дида шуд, ки дар маҷмӯъ 85,6%-ро ташкил доданд ар муқоиса аз гурӯҳи дорои ретсидив - 58,6%.

Дар гурӯҳи дорои ретсидив ба таври эътимодноқ бештар зертипҳои агрессивӣ ба мушоҳида мерасанд: люминалӣ В HER2-негативӣ (бо Ki-67 баланд) ва саратони се қарат негативии саратони ғадуди шир. Дар гурӯҳи назоратӣ зертипи А люминалӣ, инчунин люминалии В HER2-негативӣ бо сатҳи муътадили фаъолнокии пролиферативӣ бартарӣ доштанд (ҷадвали 1). Ҳамин тавр, хатари ретсидиви CFШ-ро иртиботи мутақобилаи омилҳои клиникӣ-патологӣ ва молекулярӣ-биологӣ муайян мекунанд. Предикторҳои калидии бозгашти

беморӣ, марҳалаҳои беморӣ, дараҷаи фарқият ва зернавъи молекулярӣ омӯс ба ҳисоб мераванд.

Ҷадвали 1. - Хусусиятҳои молекулярӣ-биологӣ омӯс дар гурӯҳҳои муқоисашаванда

Зертипи молекулярӣ-биологӣ	Беморон бо ретсидиви СҒШ (n=104)		Гурӯҳи назоратӣ (n=104)		p
	мутл.	%	мутл.	%	
Люминалӣ А (PЭ+ ва/ё РП+, HER2–, Ki-67 паст)	24	23,1	45	43,3	<0,001
Люминалӣ В HER2– (PЭ+ ва/ё РП+, HER2–, Ki-67 баланд)	42	40,4	36	34,6	0,08
Люминалӣ В HER2+ (PЭ+ ва/ё РП+, HER2+)	14	13,5	15	14,4	0,41
HER2+ ғайрилюминалӣ (PЭ–, РП–, HER2+)	13	12,5	6	5,8	<0,05
Се қарат негатиӣ (PЭ–, РП–, HER2–)	11	10,6	2	1,9	<0,05

Эзоҳ: p – аҳамияти омӯрии фарқиятҳои байни гурӯҳҳо, бо ёрии критерияи χ^2 Пирсон; барои зергурӯҳи се қарат негатиӣ саратон критерияи дақиқи Фишер

Ретсидивҳо бештар дар марҳалаи III, номияҳои пасттафриқавӣ (G3), люминалӣ В HER2-зертипи негатиӣ бо Ki-67 олӣ, HER2-позитивии ғайрилюминалӣ ва ССНҒШ (саратони се қарат негатиӣ ғадуди ширӣ) ба ҷашм мерасанд. Зертипи люминалии А бо пешгӯйҳои нисбатан хуб ҳамбастагӣ доранд. Типи гистологӣ омӯс ва статси менопауза аҳамияти мустакилонаи пешгӯйикунандагӣ надоранд.

Мувофиқи вазифаҳои таҳқиқот таҳлили динамикии экспрессияи биомаркерҳои калидӣ (PЭ, РП, HER2, Ki-67) дар омӯсҳои аввалия ва ретсидивии СҒШ гузаронида шуд, ҳамчунин таъсири ин тағирёбиҳо ба пешгӯй ва интиҳоби табобат баҳогузорӣ карда шуд. Ба таҳлил 42 бемор аз гурӯҳи асосӣ (n = 104) бо ретсидиви СҒШ ҷалб карда шуданд, ки дар МД «МҚИО» дар соли 2017–2025 таҳти муоина қарор доштанд, дар онҳо биопсияи лонаи ресидивӣ ва метастазӣ бо таҳқиқоти такрории ИГХ гузаронида шуд.

Дар вақти ташҳиси аввалия аксари беморон (78,6%) аз 35-сола боло буданд, синну соли миёна 45,4 солро ташкил дод (диапазон 24–78 сол), др лаҳзаи ретсидив– 48,7-сола буданд. Саратони инфилтратисвӣ- маҷроӣ (64,3%) буд. Дараҷаи тафриқаи G3 дар 42,8%, G2 – дар 40,5% муайян карда шуд. Андозаи омӯси аввалияи T2 ва T3 мутаносибан дар 45,2% ва 28,6% ба қайд гирифт шуд. Особҳои гирехҳои лимфавии регионарӣ (N+) зиёда дар 80% ба мушоҳида расид

(бештар N1 – 38,1%). Химиотерапияро 95,2%-и беморон, табобати гормоналиро – 50,0%, таргетиро (мақсаднокро) – 21,4% қабул карданд, амалиёти ҷарроҳӣ дар хамаи беморон иҷро карда шуд. Ҳангоми ретсидиви метастазҳои дер дар 73,8% - и ҳолатҳо, ретсидиви маҳаллӣ – дар 26,2% дида шуд. Дар байни метастазҳои дер бештар ҷигар (35,5%), плевра (22,6%), пӯст (12,9%), гирехҳои лимфавӣ (16,1%) осеб дидаанд. Ҳиссаи бештарини ретсидив (35,7%) ба фосилаи 24–36 моҳи пеш аз саршавии беморию ташкил медиҳанд, то 24 моҳ – 28,6%, аз 36 то 60 моҳ – 23,8%, дертар аз 60 моҳ – 9,2%.

Муқоиса кардани экспрессияи биомаркерҳо мувофиқати муътадил барои РЭ ($\kappa = 0,569$; $p < 0,001$) ҳангоми кам шудани ҳиссаи РЭ-омосҳои позитивӣ аз 66,7% то 57,1% муайян карда шуд. Барои РП (ретсептори прогестерон) мувофиқат суст аст ($\kappa = 0,377$; $p = 0,0014$), ҳиссаи РП-позитивӣ 59,5% то 40,5% кам шудааст. Мувофиқати нисбатан пасттар барои HER2 ($\kappa = 0,152$; $p = 0,203$) – дар ҳиссаи устувори умумии тағйирпазирии позитивӣ (26,2% дар муқобили 28,6%) тағйирпазирии баланди инфиродӣ ба монанди ба даст овардан ва аз даст додани экспрессия ба мушоҳида расид. Барои Ki-67 низ мувофиқат суст буд ($\kappa = 0,401$; $p = 0,0006$), ҳиссаи омосҳои дорои экспрессияи бааланд аз 66,7% то 69,0% зиёд шуд (ҷадвали 2).

Ҷадвали 2. - Тағйироти статуси ретсептори эстроген, ретсептори прогестерон ва HER2 дар байни омози аввалия ва ретсидивӣ/ метастазӣ (n=42)

Ретсептор	ИГХ-статус	Осебҳои аввалия, n (%)	Осебҳои ретсидивӣ, n (%)	Каппа-коэффициентиент (κ)	P
РЭ	Мусбат (+)	28 (66,7%)	24 (57,1%)	0,569	<0,001
	Манфӣ (-)	14 (33,3%)	18 (42,9%)		
РП	Мусбат (+)	25 (59,5%)	17 (40,5%)	0,377	0,0014
	Манфӣ (-)	17 (40,5%)	25 (59,5%)		
HER2	Мусбат (+)	11 (26,2%)	12 (28,6%)	0,152	0,203
	Манфӣ (-)	31 (73,8%)	30 (71,4%)		
Ki-67	Экспрессияи баланд (>20%)	28 (66,7%)	29 (69,0%)	0,401	0,0006
	Экспрессияи паст	14 (33,3%)	13 (31,0%)		

Эзоҳ: p – аҳамияти каппа-коэффициенти Коэн. Тафсир танҳо ҳангоми $p < 0,05$ имконпазир аст. Барои HER2 ($p = 0,203$) мувофиқат аз ҷиҳати оморӣ тасдиқ нашудааст

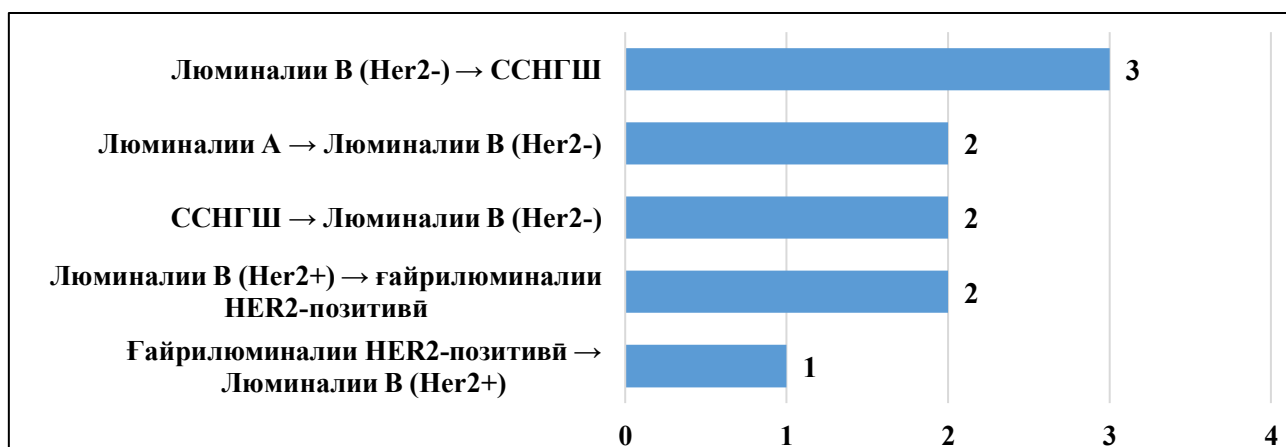
Бо мақсади арзёбӣ намудани динамикаи фенотипӣ ҳангоми пешравии беморӣ зернавъсозии молекулярӣ омосҳои аввалия ва ретсидивӣ дар 42 бемор

гузаронида шуд. Басомади зернавъи А люминалӣ аз 9,5% дар омосҳои аввалия то 4,85 дар осебҳои ретсидивӣ паст шудааст, ки аз талаф шудани ҳискунии қисми гормонали омосҳо дарак медиҳад. Ҳиссаи люминалҳои зернавъи В (HER2-) аз 38,1% то 40,5%, HER2-позитивии ғайрилюминалӣ – аз 16,7% то 19,0%, ССНГШ – аз 14,3% то 16,7% зиёд шудаанд. Басомади зернавъи люминали В (HER2+) камтар паст шудааст (аз 21,4% то 19,0%) (қадвали 3).

Қадвали 3. – Тағйироти фенотипии зернавъҳои молекулярии саратони ғадуди ширӣ дар вақти пешравии беморӣ (n=42)

Зернавъ	Осеби аввалия, n (%)	Осеби ретсидивӣ, n (%)
Люминалии А	4 (9,5%)	2 (4,8%)
Люминалии В (HER2+)	9 (21,4%)	8 (19,0%)
Люминалии В (HER2-)	16 (38,1%)	17 (40,5%)
Ғайрилюминалии HER2-позитивӣ	7 (16,7%)	8 (19,0%)
ССНГШ	6 (14,3%)	7 (16,7%)

Дар 10 нафар аз 42 нафар зани бемор (23,8%) тағйироти назарраси ИГХ-статуси омос дар вақти ретсидив муайн карда шуд. Гузариши нисбатан зиёд дучоршаванда трансформатсияи люминалии зернавъи В (HER2-) дар ССНГШ (3 ҳолат) буд. Люминалии А ба люминалии В (HER2-) дар 2 ҳолат, ССНГШ ба люминалии В (HER2-) низ дар 2 ҳолат гузаштааст. Дар 2 ҳолат гузаштани В (HER2+) ба HER2-позитивии зернавъи ғайрилюминалӣ ва дар як ҳолат трансформатсияи баръакс ба мушоҳида расид (расми 1).



Расми 1. - Тағйирот дар зернавъсозии молекулярии осебҳои аввалия ва метастазӣ

Бо мақсади арзёбӣ намудани таъсири табобти қаблӣ ба босуботии статуси ретсепторӣ таҳили бисёрмили логистии регрессионӣ гузаронида шуд. Ҳамаи 42

бемор дар бораи табобат маълумоти мукамал доштанд. Табобати гормоналӣ барои 21 бемор, химиотерапия – 40, табобати таргетӣ – 9 бемор таъйин карда шуд. Таҳлил самаранокии протективии табобати гормоналиро нишон дод. Истифода кардани табобати гормоналӣ хатари тағйир ёфтани экспрессияи РЭ (ТХ=0,692; $p=0,027$), РП (ОР=0,695; $p=0,030$) ва HER2 (ОР=0,673; $p=0,017$) кам мекунад. Дар табобати таргетӣ хатари тағйирёбии HER2 баланд мешавад, аммо фарқият ба сатҳи аҳаммияти оморӣ намерасад (ТХ=1,374; $p=0,129$). Химиотерапия ба босуботии биомаркерҳо таъсири назаррас боқӣ намегузорад.

Басомади тағйироти биомаркерҳо аз мавқеи метастазҳо вобаста аст. Дар метастазҳои дур динамикаи Ki-67 - 38,7%-ро, РП – 35,5%-ро ташкил дод. Тағйирпазирии HER2-статус дар метастазҳои пӯстӣ- (25,0%) ва гирехҳои лимфавӣ (20,0%) буданд. Дар метастазҳои плевра тағйироти РП ва Ki-67 дар 42,9% ҳолат ҳар кадом ба мушоҳида расид.

Мувофиқи тавсияҳои муосири клиникӣ (ESMO, NCCN) биопсияи лонаҳои метастазвобаста аз имконпазир будани таҳаввулоти фенотипии омос, барои муайян кардани ИГХ-статуси актуалӣ зарур аст. Бо мақсади арзёбӣ намудани аҳаммияти клиникии ин равиш натиҷаи табобати 42 бемори дорои ребиопсия (муайян кардани РЭ, РП, HER2, Ki-67) бо натиҷаҳои 62 беморе, ки дар онҳо табобати ретсидив бидуни арзёбии дубораи биомаркерҳо дар асоси профили омоси аввалия таъйин карда шудааст, муқоиса карда шуд. Тактикаи табобати системавӣ дар гурӯҳи дорои ребиопсия бо мубрамии ИГХ-профил муайян карда шуд. Дар люминалии HER2-зерनावъҳои негативӣ табобати асосӣ табобати гормоналӣ буд, ки аксар вақт дар якҷоягӣ бо химиотерапия иҷро карда мешуд. Дар HER2-позитии беморӣ (ҳам люминалӣ ва ҳам ғайрилюминалӣ) табобати таргетии анти-HER2 истифода карда шуд. Барои CCHFIШ аз схемаи химиотерапия дар асоси антрасиклинҳо, таксанҳо ва препаратҳои платина ба кор бурда шуд.

Дар 24 нафар аз 42 бемор табобати системавӣ бо усулҳои маҳаллӣ (амалиёти ҷарроҳӣ ё табобати шуӣ) пурра карда шуданд. Дар 10 бемор (23,8% аз миқдори беморони дорои ребиопсия), ки дар онҳо мувофиқат накардани

зернавӣи молекулярӣ ва омоси ретсидивӣ ба қайд гирифта шуда буд, табобат пеш аз ретсидив ва пас аз он ба тафсил шарҳ дода шудааст, ки ислоҳи табобатро дар заминаи маълумоти аз нав ба даст овардашда инъикос мекунад (ҷадвали 4).

Ҷадвали 4. – Хусусиятҳои табобат дар беморони дорои ИГХ-статуси носозгор (n=10)

Зернавӣи аввалия	Зернавӣи ретсидивӣ	Табобат то ретсидив (адыювантӣ/ғайриадыювантӣ)	Табобат пас аз ретсидив (дар асоси ребиопсия)
Люминалии В (HER2–) (n=3)	CCNFIII	Химиотерапия (4 курси АС + 12 ҳафта. паклитаксел) + табобти гормоналӣ	Химиотерапия (дотсетаксел ё паклитаксел) + пембролизумаб (дар PD-L1 CPS ≥ 10); ҳангоми зиддинишондод ба имунотерапия ё PD-L1 CPS < 10 – химиотерапия (капеситабин, эрибулин ё гемситабин + карбоплатин)
Люминалии А (n=2)	Люминалии В (HER2–)	Табобати гормоналӣ (тамоксифен, ингибитори ароматаз)	Ингибитори ароматаз + ингибитори CDK4/6 (палбосиклиб ё рибосиклиб); дар бӯҳрони виссералӣ – табобати гормоналӣ + химиотерапия (таксанҳо)
CCNFIII (n=2)	Люминалии В (HER2–)	Химиотерапия (4 курси АС + 12 ҳафта паклитаксел ё дотсетаксел + препаратҳои платина)	Химиотерапия (дотсетаксел) + табобати гормоналӣ (ингибитори ароматаз); пас аз ҳосил кардани назорат – ингибитори ароматаз + ингибитори CDK4/6
Люминалии В (HER2+) (n=2)	Ғайрилюминалии HER2+	Химиотерапия + трастузумаб + табобати гормоналӣ	Трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел; при прогрессировании – трастузумаб дерукстекан
Ғайрилюминалии HER2+ (n=1)	Люминалии В (HER2+)	Химиотерапия + трастузумаб	Трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел + табобати гормоналӣ (летрозол); ҳангоми пешравӣ – трастузумаб дерукстекан ± табобати гормоналӣ

Эзоҳ: Схемаҳои доругӣ мувофиқи тавсияҳои актуалии байнаминлалии ва имкониятҳои воқеии таъминнокӣ бо дору дар давраи баргузории таҳқиқот таъйин карда шуд. Интиҳоби схемаҳои мушаххас дар ҳар як ҳолат бо назардошти табобати қаблӣ, ҳолати умумии бемор ва дастрасии доруҳо ба таври инфиродӣ анҷом дода шуд. Таъйин кардани пембролизум танҳо дар ҳолати экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 10 -и бо ҳуҷҷат тасдиқшуда иҷро кара мешавад. АС - доксорубитсин + циклофосфан; PD-L1 – лиганд ретсептори марғи барномарезишудаи марғ 1.

Тағйироти зернавӣи молекулярӣ боиси ислоҳ кардани табобати системавӣ гаштанд. Вақте саратони люминалӣ ба саратони сегонаи манфӣ табдил мешавад,

табобати гормоналиро манъ карда, ба химиотерапия мегузаранд, аммо гормондармонӣ змоне оғоз мешавад, ки омосҳои сегонаи манфӣ ба гормон хассосият пайдо кардаанд. Иваз кардани HER2-статус ва ё сатҳи фъолнокии пролиферативӣ ба сифати асос барои таҷдиди назар кардани режимҳои ситостатикӣ ва омилҳои масаднок хизмат мекунад. Тест барои мутатсияи BRCA1/2 гузаронида нашуд, аз ҳамин сабаб PARP-ингибиторҳо таъйин карда нашуданд.

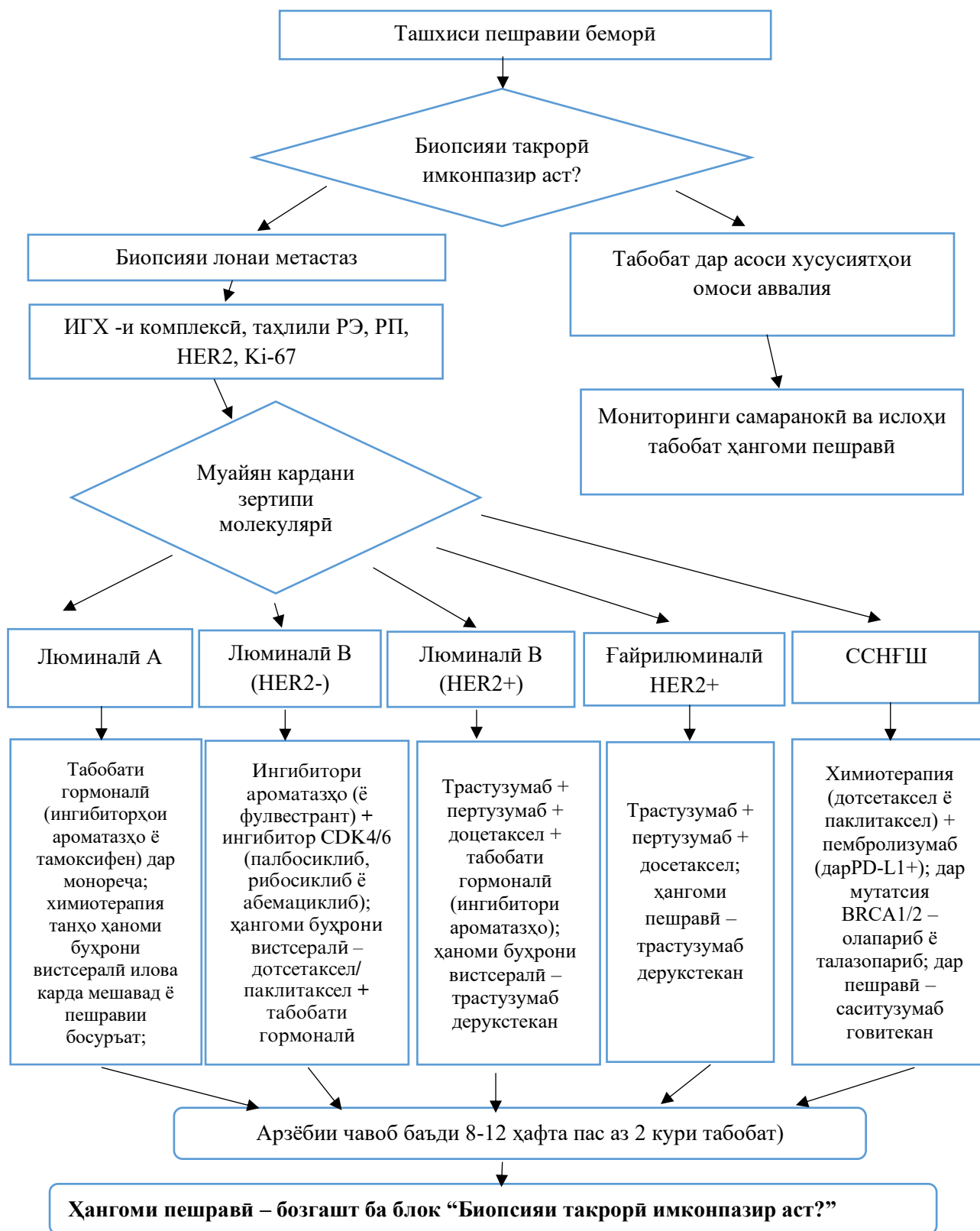
Бо мақсади объективӣ сохтани бартарии ребиопсия натиҷаҳои табобат дар байни гурӯҳҳои беморон муқоиса карда шуд, ки табобати онҳо дар заминаи ребиопсия таъйин карда шуда буд ($n = 42$) ва гурӯҳе, ки дар он табобат ба таври эмпирикӣ мувофиқи профили омоси аввалия ($n = 62$) анҷом дода шуда буд. Стратегия бо арзёбии дубораи ҳатмии ИГХ-статус зиёдшавии аз ҷиҳати оморӣ муҳимми басомади ҷавоби объективиро – 47,6% дар муқобили 32,3% ($p = 0,042$) ва ғоидаи клиникӣ – 66,7% дар муқобили 45,2% ($p = 0,018$) таъмин кард. Ҳиссаи пешравӣ дар заминаи табобат тақрибан 2 баробар кам буд – 16,7% дар муқобили 29,0% ($p = 0,046$). Фарқиятҳои нисбатан назаррас дар зиндамонии бидуни пешравӣ (ЗБП) ба қайд гирифта шуд, медианаи ЗБП дар гурӯҳи дорони ребиопсия 10,2 моҳро ташкил дод дар муқоиса аз 6,5 моҳ дар рӯиши эмпирикӣ ($p < 0,001$) (ҷадвали 5).

Ҷадвали 5. – Муқоиса кардани самаранокӣ табобат дар байни гурӯҳҳои дорони верификатсияи статуси иммуногистохимиявӣ ва гурӯҳ бидуни арзёбии дубора

Параметри самаранокӣ	Гурӯҳи дорони ИГХ-арзёбии дубора ($n=42$)	Гурӯҳи бе ИГХ-арзёбии дубора ($n=62$)	p
БҶО, n (%)	20 (47,6)	20 (32,3)	0,042
Ҷавоби пурра (ҶП)	2 (4,8)	1 (1,6)	
Ҷавоби ҷузъӣ (ҶҶ)	18 (42,9)	19 (30,6)	
Уствори беморӣ (СЗ), n (%)	15 (35,7)	24 (38,7)	0,76
Ҷоидаи клиникӣ (БФК) = ҶП+ҶҶ+УД $\geq$ 24 ҳафта.), n (%)	28 (66,7)	28 (45,2)	0,018
Пешравии беморӣ, n (%)	7 (16,7)	18 (29,0)	0,046
Медианаи ЗБП, моҳ (95% ФЭ)	10,2 (8,1–12,3)	6,5 (5,2–7,8)	<0,001

Эзоҳ: БҶО – басомади ҷавоби объективӣ; БФК – часбасомади ғоидаи клиникӣ; УД – уствори давомнокӣ ≥ 24 ҳафта; ЗБП – зиндамонӣ бидуни пешравӣ. Фарқият барои нишондҳандаҳои бинарӣ бо ёрии критерия χ^2 (бо ислоҳи Йейтс барои ҷадвалҳои 2×2), ЗБП – бо ёрии тести log-rank лог

Дар асоси натиҷаҳои таҳлили проспективӣ ва тавсияҳои муносири клииники байналмилалӣ тактикаи мураккаби беморон дар вақти метастазҳои дури СҶШ мураккаб сохта шуд (расми 2).



Расми 2. - Тактикаи мураккаби беморони гирифтори саратони ғадуди ширӣ дар вақти пайдо шудан ретсидив

Тасдиқи ҳатмии морфологии лонаи ретсидивӣ бо таҳқиқоти пурраи ИГХ (PЭ, РП, HER2, Ki-67) асоси тактикаи пехнӣхӯшдаро ташкил медиҳад. Дар сурати мавҷуд будани нишондодҳо ҳаҷми таҳқиқот бо муайян кардани мутатсияи BRCA1/2 ва экспрессияи PD-L1 пурра карда мешавад. Стратегияи табобатӣ тавассути муқаррар кардани зернавӣи ретсидив муайян карда мешавад. Дар навъҳои люминали HER2- манфӣ асоси табобатро табобати гормоналӣ ва дар зернавӣи В вай бо ингибиторҳои CDK4/6 якҷоя карда мешавад. Дар навъҳои люминали HER2- мусбат блокадаи дугонаи HER2 ва минбаъд истифода намудани трастузумаб дерукстекан дар сурати пешравии беморӣ нишондоддоранд. Барои ретсидиви саратони ғадуди шири сегонаи манфӣ стратегия химиотерапия боқӣ мемонад; дар вақти экспрессияи PD-L1 схемаро бо пембролизумаб пурра мегардонанд, дар ҳатти дуҷум сатситузумаб говитекан истифода мешаванд, аммо ҳангоми мутатсияҳои BRCA1/2 олапариб нишондоддоранд. Дар сурати номумкин будани биопсия қарорро консилиуми бисёртаҳасусӣ мебарорад бо назорати ҳатмии динамикии самаранокӣ.

ХУЛОСАҲО

1. Ретсидиви СҒШ аз ҷиҳати оморӣ ба дараҷаи ибтидоии омос иртиботи назаррас дорад. Дар коғортаи таҳқиқшуда 76,9%-и беморони дорои ретсидив дар вақти ташҳиси аввалия дорои марҳалаҳои III-IV-и беморӣ буданд. Медианаи вақт то оғози ретсидив баръакс, марҳала ва коҳиш ёфтани он аз 39,7 ҳафта дар марҳалаи I то камтар аз 12 моҳ дар марҳалаҳои III-IV ($p < 0,05$) вобаста буд. Фосилаи бидуни ретсидив дар беморони дорои постменопауза $17,7 \pm 4,7$ моҳро ташкил дод ва ба таври эътимоднок назар ба занҳое, ки дар онҳо функцияи менструалӣ ҳифз шудааст ($32,8 \pm 4,9$ моҳ; $p < 0,01$) кӯтоҳтар буд ($32,8 \pm 4,9$ моҳ; $p < 0,01$) ва ин фарқиятро бо ҳиссаи нисбатан баланди паҳншавии марҳалаҳо ва молекулярҳои агрессивии зернавҳо дар гурӯҳи постменопаузалий шарҳ дода мешавад [1-М, 2-М, 6-М, 7-М].

2. Ҳатари ретсидившавиро тавассути хусусиятҳои молекулярӣ-биологии омоси аввалия муайян мекунам. Дар муқоиса аз гурӯҳи назоратӣ дар гурӯҳи

дорои ретсидив аз чихати оморӣ муҳим бештар зернавӣ ғайрилюминалии HER2-мусбат (12,5% дар муқобили 5,8%; $p<0,05$) ва CCFMШ (10,6% дар муқобили 1,9%; $p<0,05$) мушоҳида шуданд. Зернавӣ люминалии В HER2-манфӣ низ дар гурӯҳи ретсидивӣ пешниҳод шуда буд (40,4% дар муқобили 34,6%), аммо фарқият аҳамияти омори ба даст наовардаанд ($p=0,08$). Дарачаи пасти тафриқашавӣ (G3) дар 41,3% аз гурӯҳи асосӣ ва дар 14,4% дар гурӯҳи бидуни ретсидив ($p<0,001$) ба мушоҳида расид. Зернавӣ люминалии А бо камтарин эҳтимоли пешрафт иртибот дорад (23,1% дар муқобили 43,3%; $p<0,001$) [2-М, 5-М, 6-М, 7-М, 8-М, 11-М, 12-М, 14-М].

3. Дар таҳлили проспективии намунаҳои чуфт ($n=42$) дар 23,8%-и беморон ҳангоми пешрафт тағйироти ақаллан як ИГХ-маркери калидӣ ба мушоҳида расид. Тағйирпазирии нисбатан бештар барои ретсептори прогестерон ($\kappa=0,377$) ва HER2 ($\kappa=0,152$) ба мушоҳида расид. Талаф ёфтани экспрессияи РП дар 19,0%-и беморон, тағйир ёфтани HER2 статус – дар 26,2%-и беморон ба қайд гирифта шуд. Табобати қаблии гормоналӣ ба профили молекулярӣ таъсири устуворкунанда расонид ва хатари конверсияи РЭ (ОР=0,692; $p=0,027$), РП (ОР=0,695; $p=0,030$) ва HER2 (ОР=0,673; $p=0,017$)-ро паст кард. Химиотерапия ва табобати мақсаднок ба устуворшавии биомаркерҳо таъсири назаррас боқӣ намегузорд [3-М, 4-М, 8-М, 9-М, 13-М].

4. Мувофиқат нақарани статуси биомаркерҳо дар байниомоси аввалия ва ретсидивӣ омили мустақили пешгӯйикунанда ба ҳисоб меравад. Ҳифз кардани фаъолнокии баланди пролиферативии ($Ki\ 67>20\%$) дар лонаи аввалия ва метастазро медианаи бади бидуни ретсидиви зиндамонӣ ҳамроҳӣ намуд (15 моҳ; 95%ФЭ: 12,3-17,7). Ба даст овардани HER2 мусбатӣ дар омоси ретсидивӣ бо мақоми аввалияи манфӣ бо вақти миёнаи максималии такроршавӣ (38 моҳ; 95% ФЭ 24,2-51,8) алоқаманд буд. Талаф ёфтани экспрессияи РЭ боиси коҳиш ёфтани фосилаи беретсидив то 5 моҳ (аз 31 то 26 моҳ) гашт, дар муқоиса аз ҳолатҳои ҳифз шудани экспрессияи РЭ ($p<0,05$). Дар хусуси РП ягон таъсири аз чихати оморӣ муҳим аз талафёбии вай ба зиндамони беретсидив мушоҳида нашуд ($p>0,05$) [3-М, 4-М, 9-М, 10-М, 11-М, 13-М].

5. Стратегияи табобат, ки дар асоси профили актуалии ИГХ лонаи ретсидивӣ бунёд шудааст, дар муқоиса аз табобати эмпирикӣ бартариҳои худро нишон додааст. Дар гурӯҳи дорои ребиопсия ($n = 42$) дар муқоиса аз гурӯҳи бе ребиопсия ($n = 62$) басомади ҷавоби объективӣ аз 32,3% то 47,6% ($p = 0,042$), басомади ғоидаи клиникӣ– аз 45,2% то 66,7% ($p = 0,018$), медианаи ЗБП аз 6,5 то 10,2 моҳ зиёд шудааст ($p < 0,001$). Маълумотҳо иҷро кардани ҳатмӣ биопсияи такрориро барои инфиродӣ қунондани интиҳоби табобати системвӣ ҳангоми пешравии СҒШ асоснок мекунаманд [4-М, 10-М, 13-М].

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

1. Дар ҳамаи бемороне, ки бори нахуст дар онҳо СҒШ муайян карда шудааст, тавсия карда мешавад, ки ҳатман таҳқиқоти ИГХ бо муайян кардани статуси ретсепторҳои эстрогенӣ ва прогестерон, экспрессияи HER2 ва шохиси Ki-67 гузаронида шавад. Ин маълумотҳо барои марҳалабандии ҳатари ретсидив ва интиҳоби табобати муносиби адъювантивӣ, махсусан дар марҳалаҳои паҳншуда, дараҷаи пасти тафриқавӣ ва зернавҳои агрессивии молекулярӣ (люминалии В HER2-манфӣ, HER2-мусбат, сегонаи манфӣ) заруранд.

2. Дар сурати пайдо шудани ретсидиви маҳаллӣ ё метастазҳои дур, бинобар имконпазир будани тағйирёбандагии зернавӣ молекулярӣ дар раванди пешравӣ, иҷро намудани биопсияи лонаи дастрас бо таҳқиқоти пурраи ИГХ (РЭ, РП, HER2, Ki-67) мувофиқи мақсад аст.

3. Дар вақти муайян кардани номувофиқатии статуси ретсепторӣ дар байни омоси аввалия ва ретсидивӣ интиҳоби системаи табобат бояд ба профили ИГХ-и лонаи ретсидивӣ таъия кунад ва ҳангоми мусбат шудани HER2 таъйин кардани препаратҳои HER2-таргетӣ нишондод дорад ва дар мавриди талаф шудани ретсепторҳои гормоналӣ гузаштан ба речаи ситотоксикӣ тавсия карда мешавад.

4. Дар фаъолияти амалии клиникии муассисаҳои онкологии Ҷумҳурии Тоҷикистон татбиқ намудани протоколҳои ягонаи мураккабии беморони дорои ретсидивҳои СҒШ, аз ҷумла биопсияи ҳатмӣ ва ИГХ арзёбии дубораи лонаи ретсидив зарур аст. Дар сурати вобаста аз ғайриимкон будани истифода

намудани биопсия масъалаи ҳаллу фасл кардани тактикаи табобат бояд аз ҷониби консилиуми бисёртахассусӣ бо дар назардошти манзараи клиникӣ, суръати пешравӣ ва хусусиятҳои омоси аввалия ҳангоми назорати ҳатмии динамикии самаранокии табobati ҳар 2-3 сикл қабул карда шавад.

ИНТИШОРОТ ОИД БА МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда:

[1-М]. Суфиев, Л.А. Ожирение как фактор риска развития рака молочной железы [Текст] / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнзода, Н.К. Гайратова, Л.А. Суфиев // Вестник последипломого образования в сфере здравоохранения. – 2024. – № 1. – С.73-78.

[2-М]. Суфиев, Л.А. Местно-распространённые рецидивы рака молочной железы: варианты терапии в новую эру молекулярных подтипов [Текст] / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева // Симург. – 2024. – №2 (22). – С.170-177.

[3-М]. Суфиев, Л.А. Иммуногистохимическая оценка изменений биомаркеров при рецидиве рака молочной железы [Текст] /Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева, А.И. Муродов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. – Т. IV, №4. – С.59-65.

[4-М]. 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-М]. 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.

Мақола ва фишурдаҳо дар маҷмуаҳои конференсияҳо

[6-М]. Суфиев, Л.А. Неоадьювантная химиотерапия HER2-положительного местнораспространённого рака молочной железы [Текст] / Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнзода, Л.А. Суфиев // Сборник статей первого международного медицинского конгресса государств Евразии. – 2022. – С. 70-71.

- [7-М]. Суфиев, Л.А. Факторы, предсказывающие местный рецидив и выживаемость у пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы [Текст] / Л.А. Суфиев, С.Г. Раджабова, С.К. Кузибаева // Симпозиум Актуальные проблемы онкологии с международным участием. – 2023. – С. 222.
- [8-М]. Суфиев, Л.А. Молекулярные подтипы рака молочной железы и их клиническое значение [Текст] / Л.А. Суфиев, Д.С. Мирзоева // Онкология Таджикистана. – 2025. – №1 – С. 133-141.
- [9-М]. Суфиев, Л.А. Дискордантность рецепторного статуса и индекса Ki-67 между первичными и рецидивно-метастатическими очагами рака молочной железы [Текст] / 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-М]. Суфиев, Л.А. Влияние повторного определения иммуногистохимического статуса на эффективность терапии рецидивов рака молочной железы [Текст] / 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-М]. Суфиев, Л.А. Рецидивы рака молочной железы с учётом молекулярно-биологических особенностей [Текст] / 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-М]. Суфиев, Л.А. Клинико-молекулярные предикторы развития рецидивов рака молочной железы [Текст] / Д.С. Мирзоева, Л.А. Суфиев, И.В. Анохина //

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

[13-М]. Суфиев, Л.А. Динамика биомаркеров и оптимизация терапии при рецидиве рака молочной железы на основе ребиопсии [Текст] / 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-М]. Суфиев, Л.А. Молекулярно-биологические особенности подтипов рака молочной железы по данным иммуногистохимического анализа [Текст] / Л.А. Суфиев, А.И. Муродзода, Р.М. Джалолов // Материалы XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2026. – С. 301.

Фехристи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ

ЗБР – зиндамони беретсидивӣ

ЗБП – зиндамони бе пешравӣ

ТУТ – Ташкилоти умумичаҳони тандурустӣ

ФЭ – фосилаи эътимоднок

ИГХ – таҳқиқоти иммуногистохимиявӣ

ТК – томографияи компютерӣ

ТШ – таълиботи шуой

ТМР – томографияи магнитӣ-резонансӣ

ХТНА – химиотерапияи неoadъювантӣ

ЗУ – зиндамони умумӣ

ТХ – таносуби хатарҳо

РМЖ – рак молочной железы

РЭ – ретсептори эстроген

РП – ретсептори прогестерон

CFHSCM – саратони ғадуди ширии сегонаи манфӣ

CDK4/6 – киназҳои сиклин-вобаста 4/6

FISH –гибридизатсияи флуоресценсии in situ

HER2 – ретсептори омти эпидермалии рушди одами тип 2

PD-L1 – лиганди марғи барноимареизишуда 1

RECIST – критерияҳои арзёбии ҷавоб ҳангоми омосҳои калон (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

TNM – таснифи байналмилалии омосҳои бадсифат (Tumor, Nodes, Metastasis)

Рӯйхати адабиёти истифодашуда

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Мирзоева, А. Б. Динамика заболеваемости раком молочной железы в Республике Таджикистан / А. Б. Мирзоева // Симург. – 2022. – № 13. – С. 65–70.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Arnold, M. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 / M. Arnold, E. Morgan, H. Rumgay [et al.] // Breast. – 2022. – Vol. 66. – P. 15–23. – DOI: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

АННОТАЦИЯ

Суфиев Лоик абдувахобович

«Улучшение результатов лечения рецидива рака молочной железы с учётом биологических свойств опухоли»

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидив, трижды негативный рак молочной железы, метастаз, биологические свойства опухоли, химиотерапия, выживаемость.

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.

Методы исследования. Анализируются результаты комплексной диагностики и лечения 208 пациенток с инвазивным РМЖ. 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. Анализу были подвергнуты 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.

Полученные результаты и их новизна. Установлена зависимость рецидива РМЖ 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. 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 ($\kappa=0,152$). 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. 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).

Рекомендации по использованию. Всем пациенткам с впервые выявленным РМЖ рекомендуется обязательно проводить ИГХ-исследование с определением статусов рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии HER2 и индекса Ki-67. 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. В клиническую практику онкологических учреждений Республики Таджикистан следует внедрить унифицированный протокол ведения пациенток с рецидивами РМЖ, включающий обязательную биопсию и ИГХ переоценку рецидивного очага.

Область применения: онкология.

АННОТАТСИЯ

Суфиев Лоик Абдувахобович

«Беҳтар сохтани натиҷаҳои табобати ретсидиви саратони ғадуди шир бо дар назардошти хосиятҳои биологии омосҳо»

Калидвожаҳо: саратони ғадуди шир, ретсидив, секарата саратони манфии ғадуди шир, метастаз, хосиятҳои биологии омос, кимиёдармонӣ, зиндамонӣ.

Мақсади таҳқиқот. Беҳтар сохтани натиҷаҳои табобати ретсидивҳои саратони ғадуди ширӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар асоси таҳлили комплекси хусусиятҳои клиникӣ-морфологӣ ва молекулярӣ-биологии омосҳои аввалия ва ретсидивӣ.

Усулҳои таҳқиқот. Натиҷаҳои ташҳиси комплекси ва табобати 208 беморон бо СҶШ инвазивӣ таҳқиқ карда шуданд. Гурӯҳи асосиро 104 бемори дорои ретсидивҳои тасдиқшудаи беморӣ ва гурӯҳи назоратиро -104 бемори бидуни аломатҳои ретсидив дар муҳлати минималии муоина 5 сол ташкил карданд. Дар гурӯҳи проспективӣ барои таҳлили динамикаи биомаркерҳо 42 бемори дорои ретсидив дохил карда шудаанд, ки дар онҳо биопсияи ретсидивӣ ё лонаи метастазӣ бо таҳқиқоти пурраи ИГХ иҷро карда шудаанд. Ба таҳқиқ фаро гирифта шуданд хусусиятҳои клиникӣ (синну сол, статуси менструалӣ, марҳалаи беморӣ, мавқеи омос) ва молекулярӣ-биологии (профили ИГХ, дараҷаи тафриқапазирӣ, зертипи молекулярӣ) омоси аввалия ва ретсидивӣ, иртиботи мутақобилаи онҳо бо ҷараёни беморӣ, инчунин натиҷаҳои бевосита ва наздику дури табобат, ки бо назардошти сатуси актуалии ретсептори лонаи ретсидивӣ таъйин шудаанд.

Натиҷаҳои бадастовардашуда ва навгонии онҳо.

Вобастагии ретсидиви СҶШ аз марҳала ва агрессивӣ будани зертипи молекулярии он муқаррар карда шуд, ки дар он рушди ретсидив ба таври эътимоднок аз паҳншавии ибтидоии раванди омос, дараҷаи пасти тафриқагии гистологӣ ва зертипи пешравандаи аввалияи молекулярӣ – люминалӣ дар HER2-негативӣ ва се қарат саратони негативӣ алокаманд ҳастанд. Нишон дода шудааст, ки менопауза ва синну соли ҷавонӣ бо коҳиш ёфтани фосилаи бидуни ретсидивӣ ҳамбастагӣ доранд.

Аз ҷиҳати оморӣ муҳимми мувофиқат накардани биомаркерҳои калидии байни омосҳои аввалия ва ретсидивӣ муқаррар карда шуд, ки 23,8%-ро ташкил дод. Бештарин номувофиқатӣ ретсептори прогестерона ($\kappa=0,377$) ва HER2 ($\kappa=0,152$) муайян карда шуд. Таъсири босуботкунандаи табобати қаблии гормоналӣ ба статуси ретсептори омос муайян карда шуд, дар ҳоле ки табобати мақсаднокро тамоюли баланд шудани ҳатари тағйирёбии HER2-статус ҳамроҳӣ мекунад, ки механизмҳои инкишофи резистентнокии пайдошударо ҳамроҳӣ мекунад.

Дар амалия тактикаи мурокибати беморони дорои СҶШ ретсидивӣ таҳия ва татбиқ карда шуд, ки дар заминаи реобиопсияи ҳатмӣ лонаи метастазӣ ва таъйин кардани табобати системӣ бо назардошти ИГХ-профили актуалии омос бунёд шудааст. Исбот карда шудааст, ки ин равиши ташҳисӣ -табобатӣ имконият медиҳад, ки басомади ҷавобии объектӣ (аз 32,3% то 47,6%) коҳиш дода ва зиндамонии бидуни пешравӣ (аз 6,5 то 10,2 моҳ) баланд бардошта шавад.

Тавсияҳо оид ба истифода. Дар ҳамаи бемороне, ки бори нахуст дар онҳо СҶШ муайян карда шудааст, тавсия карда мешавад, ки ҳатман таҳқиқоти ИГХ бо муайян кардани статуси ретсепторҳои эстрогенӣ ва прогестерон, экспрессияи HER2 ва шохиси Ki-67 гузаронида шавад. Дар сурати пайдо шудани ретсидиви маҳаллӣ ё метастазҳои дур, бинобар имконпазир будани тағйирёбандагии зернавӣ молекулярӣ дар раванди пешравӣ, иҷро намудани биопсияи лонаи дастрас бо таҳқиқоти пурраи ИГХ (PЭ, PП, HER2, Ki-67) мувофиқи мақсад аст. Дар фаъолияти амалии клиникии муассисаҳои онкологии Ҷумҳурии Тоҷикистон татбиқ намудани протоколҳои ягонаи мурокибати беморони дорои ретсидивҳои СҶШ, аз ҷумла биопсияи ҳатмӣ ва ИГХ арзёбии дубораи лонаи ретсидив зарур аст.

Соҳаи истифода: саратоншиносӣ.

ABSTRACT

Sufiyev Loiqa Abduvakhobovich

"Improving the Outcomes of Recurrent Breast Cancer Treatment Taking into Account the Biological Properties of the Tumor"

Keywords: breast cancer, recurrence, triple-negative breast cancer, metastasis, tumor biological properties, chemotherapy, survival.

Objective: To improve the outcomes of recurrent breast cancer treatment in the Republic of Tajikistan based on a comprehensive analysis of the clinical, morphological, and molecular biological characteristics of the primary and recurrent tumor.

Methods: The results of comprehensive diagnostics and treatment of 208 patients with invasive breast cancer were analyzed. The study group consisted of 104 patients with verified recurrence, and the control group consisted of 104 patients with no signs of recurrence with a minimum follow-up period of five years. A prospective subgroup for analyzing biomarker dynamics included 42 patients with relapses who underwent biopsy of the recurrent or metastatic lesion with full IHC analysis. The analysis included clinical (age, menstrual status, disease stage, tumor location) and molecular biological (IHC profile, differentiation degree, molecular subtype) characteristics of the primary and recurrent tumors, their relationship with the disease course, as well as the immediate and long-term results of therapy prescribed taking into account the current receptor status of the recurrent lesion.

Results and novelty. A relationship between breast cancer recurrence and the stage and aggressiveness of its molecular subtype was established, with relapse development significantly associated with the initial extent of the tumor, a low degree of histological differentiation, and aggressive molecular subtypes of the primary tumor—luminal B, HER2-negative, and triple-negative cancer. Menopause and young age were shown to be associated with a shorter relapse-free interval. A clinically significant discordance rate of 23.8% for key biomarkers between the primary and recurrent tumors was established. The highest discordance was recorded for the progesterone receptor ($\kappa=0.377$) and HER2 ($\kappa=0.152$). A stabilizing effect of previous hormonal therapy on the receptor status of the tumor was revealed, while targeted therapy was associated with a tendency to increase the risk of changes in HER2 status, reflecting the mechanisms of acquired resistance development. A management strategy for patients with recurrent breast cancer was developed and implemented into practice. This strategy involves mandatory rebiopsy of the metastatic lesion and the administration of systemic therapy taking into account the current IHC profile of the tumor. This diagnostic and therapeutic approach has been shown to significantly increase the objective response rate (from 32.3% to 47.6%) and median progression-free survival (from 6.5 to 10.2 months).

Recommendations for use. All patients with newly diagnosed breast cancer are recommended to undergo mandatory IHC testing to determine estrogen and progesterone receptor status, HER2 expression, and the Ki-67 index. In the event of local recurrence or distant metastases, it is advisable to perform a biopsy of the accessible lesion with a full IHC analysis (ER, RP, HER2, Ki-67) due to the potential variability of the molecular subtype during progression. A unified protocol for the management of patients with recurrent breast cancer, including mandatory biopsy and IHC reassessment of the recurrent lesion, should be implemented in clinical practice at oncology institutions in the Republic of Tajikistan.

Field of application: Oncology.