

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ПОЛНЫЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ГОРМОН-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И УРОВНЯ KI-67

Е.А. Занозина¹, Л.В. Болотина¹, Е.А. Рассказова¹, В.Н. Сипки¹, К.В. Максимов¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1–3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Екатерина Алексеевна Занозина zanozinaekaterina@gmail.com

Цель исследования — изучить роль экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67 как возможных предикторов полного патоморфологического ответа (pCR) на неоадьювантную химиотерапию у больных раком молочной железы ПIIА–PIB (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии (4AC+12P/4T) у 100 больных раком молочной железы ПIIА–PIB (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа, получавших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2022 г. Оценен патоморфологический ответ на неоадьювантную химиотерапию в зависимости от уровня экспрессии рецепторов прогестерона, степени злокачественности опухоли (G) и индекса пролиферации опухоли (Ki-67).

Результаты. Полный патоморфологический ответ достигнут у 12 из 100 больных. С экспрессией рецепторов прогестерона ≤3 баллов по шкале Allred pCR достигнут у 16,1 % (5/31) пациенток, в то время как с экспрессией >3 баллов — у 10,1 % (7/69) (отношение шансов (ОШ) 1,703; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,495–5,860; p = 0,507). Пациентки с опухолью высокой степени злокачественности (G₂) достигли pCR в 12,1 % (4/33) случаев, а G₂ — в 11,9 % (8/67) (ОШ 1,017; 95 % ДИ 0,283–3,658; p = 1,000). При уровне Ki-67 ≥ 50 % pCR достигнут в 14,6 % (7/48) случаев по сравнению с Ki-67 < 50 % — в 9,6 % (5/52) (ОШ 1,605; 95 % ДИ 0,473–5,445; p = 0,544). Пороговое значение уровня Ki-67 для достижения pCR составило 70 % (площадь под ROC-кривой 0,663 ± 0,090; 95 % ДИ 0,486–0,840; p = 0,068), а для экспрессии рецепторов прогестерона — 3 балла (площадь под ROC-кривой 0,625 ± 0,080; 95 % ДИ 0,467–0,782; p = 0,156).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность учета всех клиничко-морфологических характеристик опухоли при планировании объема лечения гормон-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы и могут служить основой для более персонализированного терапевтического подхода.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, гормон-положительная опухоль, полный патоморфологический ответ, Ki-67, рецептор прогестерона, степень злокачественности, предиктор ответа

Для цитирования: Занозина Е.А., Болотина Л.В., Рассказова Е.А. и др. Неоадьювантная химиотерапия и полный патоморфологический ответ при гормон-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы: влияние экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67. MD-Onco 2024;4(4):41–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN HORMONE-POSITIVE HER2-NEGATIVE BREAST CANCER: INFLUENCE OF PROGESTERONE RECEPTOR EXPRESSION, TUMOR GRADE AND KI-67

E.A. Zanozina¹, L.V. Bolotina¹, E.A. Rasskazova¹, V.N. Sipki¹, K.V. Maksimov¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1–3}

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³People's Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ekaterina Alekseevna Zanozina zanozinaekaterina@gmail.com

Aim. To study the role of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-67 level as possible predictors of pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIA–IIB (cT1–2N1, cT2–3N0M0) breast cancer of hormone-positive HER2-negative subtype.

Materials and methods. We retrospectively analysed the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (4AC+12P/4T) in 100 patients with cancer stages IIA–IIB (cT1–2N1, cT2–3N0M0) of hormone-positive HER2-negative subtype treated at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute from 2013 to 2022. The pathological response to neoadjuvant chemotherapy depending on the level of progesterone receptor expression, tumour grade (G) and tumour proliferation index (Ki-67) were evaluated.

Results. Pathological complete response was achieved in 12 of 100 patients. The progesterone receptor expression ≤ 3 Allred pCR scores were found in 16.1 % (5/31) of patients, whereas with progesterone receptor > 3 scores in 10.1 % (7/69) (odds ratio 1.703; 95 % confidence interval (CI) 0.495–5.860; $p = 0.507$). Patients with high tumour grade (G_3) achieved pCR in 12.1 % (4/33) cases and with G_2 – in 11.9 % (8/67) (odds ratio 1.017; 95 % CI 0.283–3.658; $p = 1.000$). With the Ki-67 levels ≥ 50 % pCR was achieved in 14.6 % (7/48) cases compared to 9.6 % (5/52) with Ki-67 levels < 50 % (odds ratio 1.605; 95 % CI 0.473–5.445; $p = 0.544$). The Ki-67 threshold for achieving pCR was 70 % (area under the ROC curve 0.663 ± 0.090 ; 95 % CI 0.486–0.840; $p = 0.068$) and for progesterone receptors was 3 points (area under the ROC curve 0.625 ± 0.080 ; 95 % CI 0.467–0.782; $p = 0.156$).

Conclusion. This analysis highlights the importance of considering all clinical and morphological characteristics of the tumour when planning the scope of treatment for hormone-positive HER2-negative breast cancer. The results obtained may serve as a basis for a more personalised therapeutic approach.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, hormone-positive tumour, pathological complete response, Ki-67, progesterone receptor, tumor grade, predictor of response

For citation: Zanozina E.A., Bolotina L.V., Rasskazova E.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response in hormone-positive HER2-negative breast cancer: influence of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-67. MD-Onco 2024;4(4):41–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — ведущая патология в России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения (22,5 %) [1]. Большинство случаев РМЖ диагностируется на ранней стадии и представлены гормон-положительными HER2-отрицательными опухолями (около 75 %): в частности, люминальный В подтип составляет 25 % случаев [2]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) может быть рассмотрена у больных ранним люминальным В HER2-отрицательным РМЖ в случае высокого риска (G_3 , высокий уровень Ki-67, массивное поражение лимфатических узлов) при наличии четких показаний для ее проведения и желании больной выполнить органосохраняющую операцию. Однако показания для НАХТ точно не определены и остаются предметом дискуссий. Это связано с тем, что спрогнозировать ответ на НАХТ затруднительно с учетом гетерогенности опухолей, которая проявляется различиями в экспрессии рецепторов прогестерона (РП), степени злокачественности (G) и индексе пролиферации Ki-67 [3]. Как показали данные предшествующих исследований, гормон-положительные HER2-отрицательные опухоли демонстрируют низкую

частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR). Кроме того, pCR не связан с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных данной группы [4, 5]. В связи с этим существует потребность в выявлении надежных предикторов достижения pCR для идентификации больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ, у которых НАХТ будет неэффективна.

По данным M.T. van Mackelenbergh и соавт., в опухолях с положительными рецепторами эстрогена и отсутствием экспрессии РП pCR наблюдался в 11,2 % случаев по сравнению с 5,8 % при положительной экспрессии РП ($p < 0,001$). Статус РП был независимым прогностическим фактором достижения pCR [6]. A.M. Pease и соавт. сообщили, что опухоли G_3 ассоциировались с более высокими показателями pCR по сравнению с опухолями G_1 – G_2 (7,7 % против 3,5 %) [7]. В ряде исследований продемонстрировано, что высокий уровень Ki-67 коррелирует с частотой достижения pCR. Диапазон пороговых значений Ki-67 варьировался от 25 до 40 % [8–9].

Цель исследования — изучить роль экспрессии РП, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67 как возможных предикторов ответа на НАХТ для прогнозирования вероятности достижения pCR у больных гормон-положительным HER2-отрицательным подтипом РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинических историй пациенток, получавших на 1-м этапе комплексного лечения НАХТ, а затем хирургическое вмешательство на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2013 по 2022 г.

В исследование включены 100 больных РМЖ ПА–ПВ (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа. Все больные получили полный объем НАХТ – 4АС+12Р/4Т (доксорубин 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед 4 цикла; паклитаксел 80 мг/м² внутривенно еженедельно 12 введений/доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед 4 цикла). Распределение больных по стадиям: ПА – 53 %, ПВ – 47 %. Средний возраст составил 46,2 ± 9,2 года.

Гистологические и иммуногистохимические показатели оценивались на биопсийном образце опухоли. Наиболее распространенным гистологическим вариантом опухоли был инвазивный протоковый рак, установленный в 84 % случаев; инвазивный дольковый рак и другие гистологические типы составили по 8 %. Степень злокачественности опухоли в 67 % случаев была G₂, в 33 % – G₃. Экспрессия РП ≤3 (0–3) баллов по шкале Allred обнаружена в 31 % случаев, >3 (4–8) баллов – в 69 %. Уровень Ki-67 ≥50 % наблюдался в 48 % случаев, <50 % – в 52 %. Отрицательный статус HER2 определялся при иммуногистохимическом окрашивании 0/1+ или 2+ (при отсутствии амплификации при флуоресцентной гибридизации *in situ*). Распределение больных в зависимости от клинической стадии (TNM-классификация AJCC, 8-е издание) и морфологических характеристик представлено в табл. 1. Опухоли с низкой

(≤3 баллов) экспрессией РП, высокой степенью злокачественности (G₃), уровнем Ki-67 ≥50 % чаще встречались при сT2–3N0M0 (61,3; 60,6 и 68,7 % соответственно).

На 2-м этапе комплексного лечения всем больным выполнено хирургическое вмешательство: в 60 % случаев мастэктомия с реконструкцией или без нее, в 40 % – органосохраняющая операция. Лечебный патоморфоз оценивался по системе Г.А. Лавниковой (с учетом сроков набора материала степень RCB не оценивалась), pCR определялся как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатическом узле (ypT0-isN0).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.6.1 (Статтех, Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом в анализируемой группе ($n = 100$) частота достижения полной патоморфологической регрессии составила 12 %.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от клинической стадии (TNM-классификация AJCC, 8-е издание) и морфологических характеристик

Table 1. Distribution of patients according to clinical stage (AJCC TNM classification, 8th edition) and morphological characteristics

Характеристика Characteristic	сT1–2N1M0, $n = 40$ (%)	сT2–3N0M0, $n = 60$ (%)
Экспрессия рецепторов прогестерона, балл: Progesterone receptor expression, score: ≤3 (0–3) >3 (4–8)	12/31 (38,7) 28/69 (40,6)	19/31 (61,3) 41/69 (59,4)
Степень злокачественности (G): Tumor grade (G): G ₂ G ₃	27/67 (40,3) 13/33 (39,4)	40/67 (59,7) 20/33 (60,6)
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %: <50 (20–49) ≥50 (50–100)	25/52 (48) 15/48 (31,3)	27/52 (52) 33/48 (68,7)

Таблица 2. Патоморфологический ответ в зависимости от морфологических характеристик

Table 2. Pathological response according to morphological characteristics

Характеристика Characteristic	pCR, n = 12 (%)	Без pCR, n = 88 (%) Non pCR, n = 88 (%)	p
Экспрессия рецепторов прогестерона, балл: Progesterone receptor expression, score: ≤3 (0–3) >3 (4–8)	5/31 (16,1) 7/69 (10,1)	26/31 (83,9) 62/69 (89,9)	0,507
Степень злокачественности (G): Tumor grade (G): G ₂ G ₃	8/67 (11,9) 4/33 (12,1)	59/67 (88,1) 29/33 (87,9)	1,000
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %: <50 (20–49) ≥50 (50–100)	5/52 (9,6) 7/48 (14,6)	47/52 (90,4) 41/48 (85,4)	0,544

Примечание. pCR – полный патоморфологический ответ.

Note. pCR – pathological complete response.

Проведен однофакторный анализ влияния морфологических характеристик на достижение pCR (табл. 2). В группе с экспрессией РП ≤3 баллов частота достижения pCR была выше по сравнению с опухолями с экспрессией РП >3 баллов (16,1 % против 10,1 %), однако различия не были статистически значимыми (ОШ 1,703; 95 % ДИ 0,495–5,860; $p = 0,507$).

Шансы достижения pCR в группе G₃ были выше в 1,017 раза по сравнению с группой G₂, различия не были статистически значимыми (ОШ 1,017; 95 % ДИ 0,283–3,658; $p = 1,000$).

Отмечена тенденция к увеличению частоты pCR при уровне Ki-67 ≥50 % (14,6 %) по сравнению с уровнем Ki-67 <50 % (9,6 %), однако статистически значимых различий между группами не отмечено (ОШ 1,605; 95 % ДИ 0,473–5,445; $p = 0,544$).

Мы также определили пороговое значение уровня Ki-67 для достижения pCR с помощью анализа ROC-кривой (рис. 1). Площадь под ROC-кривой составила $0,663 \pm 0,090$ (95 % ДИ 0,486–0,840). Пороговое значение уровня Ki-67 в точке cut-off составило 70 %. Достижение pCR прогнозировалось при уровне Ki-67 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 58,3 и 79,5 % соответственно.

Пороговое значение экспрессии РП для pCR при анализе ROC-кривой в точке cut-off составило 3 балла (рис. 2). Достижение pCR прогнозировалось при значении РП ниже данной величины. Площадь под ROC-кривой составила $0,625 \pm 0,080$ (95 % ДИ 0,467–0,782). Чувствительность и специфичность модели составили 41,7 и 76,1 % соответственно.

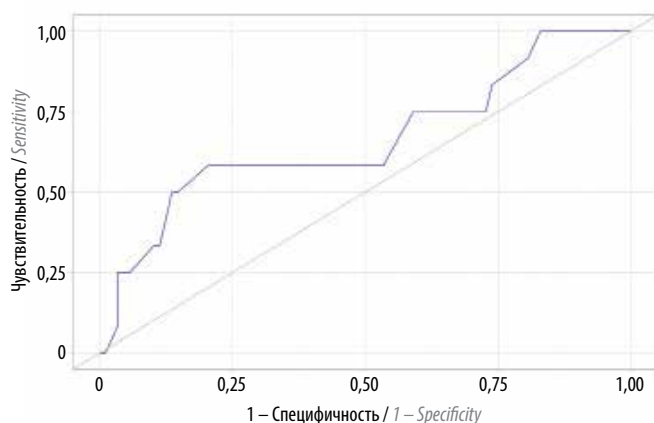


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического ответа от уровня Ki-67. Площадь под ROC-кривой 0,663

Fig. 1. ROC-curve characterising the dependence of pathological complete response probability on Ki-67 level. Area under the ROC curve 0.663

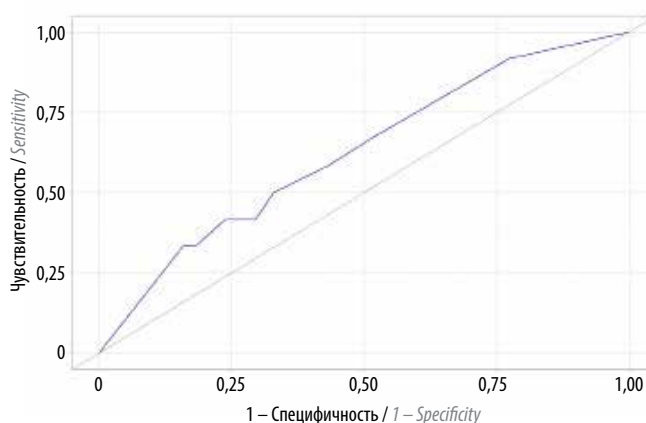


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического ответа от экспрессии рецепторов прогестерона. Площадь под ROC-кривой 0,625

Fig. 2. ROC-curve characterising the dependence of the probability of pathological complete response on progesterone receptor expression. Area under the ROC curve – 0.625

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормон-положительные HER2-отрицательные опухоли характеризуются значительной гетерогенностью. Отсутствие надежных предикторов химиочувствительности приводит к тому, что ряд больных получают неэффективную цитостатическую терапию.

О.А. Petruolo и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности НАХТ у 402 больных эстроген-рецептор-положительным HER2-отрицательным подтипом РМЖ. Общего pCR достигли 5 % ($n = 21$). Авторы сообщили, что частота pCR только в молочной железе и только в лимфатических узлах была выше в опухолях с отрицательной экспрессией РП (<10 %) и высокой степенью злокачественности (62 и 35 % соответственно) [10]. В исследовании L. Tang и соавт. после проведения НАХТ 28 (10,3 %) пациенток из 273 достигли pCR. Пациентки с низкой экспрессией РП (≤ 10 %) в опухоли имели более высокую вероятность достижения pCR, чем пациентки с высокой экспрессией РП [11]. M.R. Boland и соавт. сообщили, что частота pCR как результат проведенной НАХТ у больных с эстроген-положительными HER2-отрицательными опухолями составила 7,5 % (12/159) случаев. В группе с отрицательной экспрессией РП (<1 %) pCR зафиксирован в 17,1 % (7/41) случаях по сравнению с 4,2 % (5/118) в группе с положительной экспрессией РП ($p = 0,007$). Высокая степень злокачественности (G_3) и отрицательная экспрессия РП были единственными независимыми переменными, связанными с частотой pCR в однофакторном анализе (ОШ 4,74; 95 % ДИ 1,41–15,88; $p = 0,01$). Однако при многофакторном анализе только G_3 оставалась независимым фактором достижения pCR (ОШ 12,09; 95 % ДИ 1,39–105,2; $p = 0,02$), тогда как отрицательная экспрессия РП не оказала значимого влияния на данный показатель (ОШ 4,18; 95 % ДИ 0,97–18,01; $p = 0,055$) [12]. В нашем исследовании также продемонстрированы более высокие показатели pCR в случаях экспрессии РП ≤ 3 баллов по сравнению с экспрессией >3 баллов (16,1 % против 10,1 %).

R. Omranpour и соавт. сообщили, что pCR наблюдался у 46 (14,6 %) из 272 больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ. При степени злокачественности опухоли G_1 – G_2 и G_3 pCR составил 16,3 %

(38/233) и 17,6 % (6/34) соответственно, различия между группами не были статистически значимыми ($p = 0,84$) [13]. Наши результаты согласуются с данными этого исследования. В опухолях G_3 мы выявили pCR в 12,1 % случаев по сравнению с G_2 – 11,9 %.

В исследовании S. Yan и соавт. проанализирован показатель pCR при всех подтипах РМЖ. Из 498 больных у 87 опухоли были представлены люминальным В HER2-отрицательным РМЖ. Частота pCR в данной группе составила 2,3 % (2 случая). Авторы сделали вывод, что высокий (>50 %) уровень Ki-67 связан с более высокими показателями pCR при всех биологических подтипах [14]. В ретроспективном анализе G. Akdag и соавт. из 203 больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ после завершения НАХТ pCR достигли 11,8 %. Пороговый уровень Ki-67 составил $\geq 23,5$ % для прогнозирования pCR [15]. P. Jain и соавт. с помощью ROC-кривой определили пороговое значение Ki-67 в точке 35 % как наилучшее для достижения pCR [16]. Наши результаты демонстрируют тенденцию к увеличению pCR при более высоких показателях Ki-67 (≥ 50 %), однако статистической значимости этой связи не выявлено. Пороговое значение Ki-67 для прогнозирования pCR, определяемое с помощью анализа ROC-кривой, по нашим данным, составило 70 %, что выше, чем в других исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов текущего однофакторного анализа затруднительно сделать окончательные выводы о прогнозировании эффективности НАХТ и прямом влиянии экспрессии РП, степени злокачественности опухоли и уровня Ki-67 на достижение pCR. Между тем наблюдаемые тенденции и выявленное пороговое значение Ki-67 ≥ 70 %, а также экспрессия РП <3 баллов могут предсказывать ответ на НАХТ и достижение pCR. Необходимо дополнительно изучить эти параметры в многофакторном анализе, а также рассмотреть другие переменные, такие как возраст больной, размер опухолевого узла и количество измененных лимфатических узлов, менструальный статус, для выбора более персонализированного терапевтического подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minizdrava Rosii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol 2020;38(12):1346–66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
3. Burstein H.J. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;383(26):2557–70. DOI: 10.1056/NEJMr1307118
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in Lancet 2019;393(10175):986]. Lancet 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
5. Hamy A.S., Darrigues L., Laas E. et al. Prognostic value of the residual cancer burden index according to breast cancer

- subtype: validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2020;15(6):e0234191. DOI: 10.1371/journal.pone.0234191
6. Van Mackelenbergh M.T., Denkert C., Nekljudova V. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):59–71. DOI: 10.1007/s10549-017-4480-5
7. Pease A.M., Riba L.A., Gruner R.A. et al. Oncotype DX® recurrence score as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):366–71. DOI: 10.1245/s10434-018-07107-8
8. Wajid S., Samad F.A., Syed A.S., Kazi F. Ki-67 and its relation with complete pathological response in patients with breast cancer. *Cureus* 2021;13(7):e16788. DOI: 10.7759/cureus.16788
9. Akay E., Eren S.K., Özhan N. et al. The value of potential immunohistochemical biomarkers and clinicopathological findings in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(19):7070–83. DOI: 10.26355/eurrev_202210_29892
10. Petruolo O.A., Pilewskie M., Patil S. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor-positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62. DOI: 10.1245/s10434-017-5898-z
11. Tang L., Shu X., Tu G. Exploring the influencing factors of the pathologic complete response in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):27. DOI: 10.1186/s12957-022-02492-7
12. Boland M.R., Ryan É.J., Nugent T. et al. Impact of progesterone receptor status on response to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2020;122(5):861–8. DOI: 10.1002/jso.26096
13. Omranipour R., Jalili R., Yazdankhahkenary A. et al. Evaluation of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in Iranian breast cancer patients with estrogen receptor positive and HER2 negative and impact of predicting variables on pCR. *Eur J Breast Health* 2020;16(3):213–8. DOI: 10.5152/ejbh.2020.5487
14. Yan S., Wang W., Zhu B. et al. Construction of nomograms for predicting pathological complete response and tumor shrinkage size in breast cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:8313–23. DOI: 10.2147/CMAR.S270687
15. Akdag G., Yildirim S., Dogan A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathologic complete response in HR+/HER2- breast cancer: impact of tumor Ki67 and ER status. *Chemotherapy* 2024;69(3): 141–9. DOI: 10.1159/000537874
16. Jain P., Doval D.C., Batra U. et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(4):329–38. DOI: 10.1093/jjco/hyz012

Вклад авторов

Е.А. Занозина: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Л.В. Болотина, А.Д. Зикиряходжаев: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи;

Е.А. Рассказова: научное консультирование;

В.Н. Сипки: обзор публикаций по теме статьи, редактирование окончательного варианта статьи, критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

К.В. Максимов: редактирование окончательного варианта статьи, критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

E.A. Zanozina: data collection, analysis and interpretation, article writing;

L.V. Bolotina, A.D. Zikiryakhodzaev: concept and design development, scientific editing of the article;

E.A. Rasskazova: scientific consulting;

V.N. Sipki: review of publications on the topic of the article, editing the final version of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;

K.V. Maksimov: editing the final version of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Занозина / E.A. Zanozina: <https://orcid.org/0000-0003-2050-142X>

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Е.А. Рассказова / E.A. Rasskazova: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>

В.Н. Сипки / V.N. Sipki: <https://orcid.org/0009-0007-6233-5024>

К.В. Максимов / K.V. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>

А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 14.11.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 14.11.2024. **Published online:** 00.00.0000.