

*На правах рукописи*



**ПАСЕКОВА**  
**Дарья Сергеевна**

**ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО А  
И ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2NEU-НЕГАТИВНОГО РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОК**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

*Манихас Алексей Георгиевич* – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

*Криворотько Петр Владимирович* - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы

*Усынин Евгений Анатольевич* - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением общей онкологии НИИ онкологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов – на – Дону)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.055.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра:

<https://rrcrst.ru/dissertacionnyj-sovet-21.1.055.01/zashhityi-dissertaczij/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



*Козлов Алексей Владимирович*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В структуре онкологической заболеваемости и смертности рак молочной железы (РМЖ) с годами продолжает занимать лидирующие позиции. Так, в 2020 году было поставлено на учёт 58 804 пациенток с впервые установленным диагнозом рака молочной железы, составляя 18,5% от всех злокачественных заболеваний. При этом удельный вес ранних стадий (I-II стадии) составил 71,6% (Каприн А.Д., 2021).

В то же время, заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, и значительная часть впервые выявленных случаев (от 40 до 50%) приходится на возрастную группу пациенток старше 65 лет (Bernardi D., 2008; Kiderlen M., 2015; Panal M., 2015; Smith I., 2015). Так, риск заболеть раком молочной железы к 70 годам составляет 3.82% и достигает значения в 10% в возрасте 80 лет (Baban C., 2018). К тому же, в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения в развитых странах, что, в свою очередь, может привести к увеличению доли пожилых пациенток с данной патологией (Пынзарь В. А., 2006; Kiderlen M., 2015; Pepping R., 2017; Baban C., 2018).

Если же рассматривать биологические особенности опухолей молочной железы, то следует отметить, что доля больных с благоприятными по характеру течения и прогнозу заболевания ER-позитивными опухолями растет по мере увеличения возраста (Chan S., 2014; Panal M., 2015; Engels C., 2016; Pepping R., 2017; Yuan C., 2020).

Достаточно сложно чётко определить надлежащие лечебные мероприятия для пациенток старшей возрастной группы, так как единственными имеющимися рекомендациями служат рекомендации, полученные в исследованиях с участием более молодых и здоровых женщин. Такая экстраполяция данных не может быть обоснованной, так как пожилые женщины представляют собой гетерогенную популяцию с отличающимися характеристиками, такими как биология опухоли, сопутствующие заболевания, переносимость лечения, а также психосоциальные факторы (социальная поддержка, мнение пациента и качество жизни) (Johnston S., 2015; Kiderlen M., 2015).

Хирургическое вмешательство, за которым следует соответствующая адъювантная терапия, является оптимальным вариантом лечения пациенток с ранним раком молочной железы вне зависимости от возраста (Curigliano G., 2017). Однако существует опасение, что повышенный операционный риск, связанный с существующими сопутствующими заболеваниями (особенно кардиологической, респираторной или коагулопатической природы), снижением общего функционального статуса, а также ограниченная ожидаемая продолжительность жизни, перевешивают преимущества от хирургического этапа лечения у пожилых больных (Chan S., 2014; Hilton J., 2014). Кроме того, наличие конкурирующих заболеваний имеет даже большее влияние на общую выживаемость, чем сам рак молочной железы (Traa M., 2011).

Учитывая все особенности пациентов пожилого возраста, в качестве лечения ER-позитивного операбельного рака молочной железы, одной из альтернатив стандартного комплексного лечения с включением хирургического вмешательства, может быть такой консервативный метод, как первичная гормонотерапия (ПГТ) (Yuan C., 2020). Первичная гормонотерапия представляет собой самостоятельный консервативный метод лечения рака молочной железы и не используется в качестве неoadъювантной гормонотерапии (ГТ) или гормонотерапии 1 линии. Использование первичной

гормонотерапии хорошо тем, что потенциально помогает избежать хирургического вмешательства, лучевой терапии, химиотерапии и, следовательно, всех связанных с ними побочных эффектов (Panal M., 2015; Quiroga-García V., 2015).

**Степень разработанности темы исследования.** На данный момент в опубликованной литературе содержатся сведения о 7 рандомизированных исследованиях сравнения ПГТ Тамоксифеном и хирургического лечения (с или без адьювантного назначения Тамоксифена) при операбельном раке молочной железы (Al-Khyatt W., 2009; Johnston S., 2015; Pepping R., 2017). По результатам данных исследований, не было продемонстрировано разницы ни в общей выживаемости, ни в опухоли-специфической выживаемости между группами, несмотря на более плохой локальный контроль при назначении первичной гормонотерапии (Ward S., 2018). С тех пор, как были проведены вышеперечисленные исследования, стали доступны в рутинной практике другие агенты для эндокринной терапии ER-позитивного рака молочной железы – ингибиторы ароматазы: Летрозол, Анастрозол и Эксеместан (Hind D., 2006). Эта группа препаратов продемонстрировала себя более эффективной по сравнению с Тамоксифеном при разных ситуациях, включая лечение метастатического рака молочной железы (Flaum L., 2018; Aggelis V., 2019), неоадьювантную терапию (Smith I., 2005; Zhang T., 2019) и адьювантную терапию после хирургического лечения (Борисов В.И., 2011; Tremont A., 2017; Wazir U., 2019). Можно предположить, что использование ингибиторов ароматазы в качестве ПГТ является более эффективным по сравнению с использованием Тамоксифена (Hind D., 2006), однако доступны только нерандомизированные исследования на эту тему.

В русскоязычной литературе аналогичные работы не представлены, хотя так или иначе в рутинной практике первичная гормонотерапия используется.

Помимо этого, с каждым годом появляется все больше публикаций, посвященных важности сохранения качества жизни на фоне лечения, в том числе у пожилых пациенток.

Положительные результаты имеющихся исследований, исходно благоприятное течение люминальных форм рака молочной железы, особенности пациенток пожилого возраста, а также сохраняющаяся тенденция к деэскалации хирургического лечения рака молочной железы указывают на возможность использования первичной гормонотерапии в качестве самостоятельного метода для некоторых пациенток с диагностированным раком молочной железы, однако четкие показания к ее назначению не сформированы.

**Цель исследования.** Оптимизация лечения люминального А и люминального В Her2neu-негативного рака молочной железы ранних стадий у больных пожилого возраста.

**Задачи исследования.**

1. Выделить и проанализировать группы больных пожилого возраста с люминальным А и люминальным В Her2neu – негативным ранним раком молочной железы, получающих различные виды лечения в СПб ГБУЗ ГКОД.
2. Определить отдалённые результаты лечения (5-летняя выживаемость без прогрессирования и 5-летняя общая выживаемость) среди пациенток, получающих стандартное комплексное лечение или консервативное лечение.
3. Сравнить качество жизни пациенток на фоне проводимого лечения при наличии или отсутствии в нем хирургического компонента.
4. Выявить факторы, влияющие на прогрессирование в случае использования консервативного метода лечения (первичная гормонотерапия).

### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые оценен и проанализирован консервативный подход к лечению пожилых больных с гормон-зависимым операбельным раком молочной железы.
2. Доказана сопоставимость эффективности консервативного и комплексного подхода к лечению на основании отдаленных результатов лечения, а также преимущество консервативного метода по отношению к сохранению качества жизни пациентов.
3. Впервые в русскоязычной научной литературе внедрен термин «первичная гормонотерапия».

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

1. Консервативный метод лечения в виде первичной гормонотерапии рака молочной железы не включен в действующие стандарты лечения, но достаточно часто встречается в реальной клинической практике, учитывая особенности пожилых пациенток и биологические свойства опухоли. На основании данной работы была доказана эффективность данного метода и определены показания к ее возможному использованию.

### **Методология и методы исследования.**

Диссертационное исследование являлось открытым, нерандомизированным и включило в себя ретроспективную и проспективную части. В работе оценивались данные осмотра пациенток, соматического статуса, УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов, брюшной полости и малого таза, рентгенографии грудной клетки, цифровой маммографии и результаты гистологического заключения. По показаниям назначались дополнительные обследования (компьютерная томография, остеосцинтиграфия и т.д.). В процессе лечения проводились регулярные контрольные обследования с оценкой его эффективности с использованием общепринятых критериев для солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST).

В проспективной части исследования дополнительно проводилась оценка качества жизни при помощи заполнения и анализа опросников EORTC QLQ-C30 v.3 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) и QLQ-BR23 v.3 (Breast Cancer-Specific Quality of Life) в нескольких временных точках: на момент постановки диагноза, спустя 6 месяцев и года от начала лечения.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Первичная гормонотерапия как метод консервативного лечения гормон-зависимого рака молочной железы может быть альтернативой стандартному комплексному лечению с проведением хирургического этапа для части пожилых больных с операбельным РМЖ, учитывая сопоставимые данные по показателям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между группами.

2. Первичная гормонотерапия оказывает меньшее негативное влияние на качество жизни пациентов по сравнению с лечением с проведением хирургического вмешательства.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой ( $n=78$  в проспективной части исследования и  $n=60$  в ретроспективной части исследования), статистическим анализом с общепринятыми доверительными интервалами ( $p<0,05$ ).

Результаты диссертационной работы обсуждались на 5 конгрессах и конференциях: «II осенний онкологический онлайн-марафон» (15-16 октября 2021 г.);

«II национальный междисциплинарный конгресс «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста» (Москва, 21-22 октября 2021 г.); «108 заседание Российского общества онкомамологов (РООМ). Тюменско-Тамбовско-Орловский форум» (Тюмень, 22 октября 2021 г.); IX ежегодный Всероссийский конгресс РООМ «Рекомендации и инновации 2022 в диагностике и лечении рака молочной железы» (Санкт-Петербург, 8 сентября 2022 г.); постерный доклад на международной конференции «Breast cancer and Therapeutics» (ОАЭ, Дубай, 7-8 декабря 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК.

Практические рекомендации по оптимизации лечения пожилых пациенток используются при обучении слушателей на кафедре онкологии факультета последипломного образования «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова», а также внедрены в практику научной работы кафедры радиологии, хирургии и онкологии «Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Минздрава России.

Разработанные в диссертации рекомендации внедрены в работу поликлинического отделения Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера при определении тактики лечения больных.

**Личный вклад автора.** Тема и план диссертации, ее основные положения и содержание разработаны с научным руководителем.

Автором лично была сформулирована и обоснована актуальность темы исследования, цели и задачи, дизайн научного исследования. Автором была создана и проанализирована электронная база данных пациентов, вошедших в исследование. Диссертантом был выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором лично были отслежены отдаленные результаты лечения, проведена оценка качества жизни пациентов и проведена статистическая обработка полученных результатов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 9 рисунками. Библиографический указатель содержит 102 наименования, в том числе 82 – зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы.

Диссертационная работа выполнялась на базе Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера, который является научной базой кафедры онкологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Всего в исследование было включено 138 пациенток. В первую (ретроспективную) часть исследования вошло 78 пациенток, которые начали получать гормонотерапию по поводу рака молочной железы I-II стадий в поликлиническом отделении онкологического диспансера ранее сентября 2016 года (с адъювантной целью, либо в качестве самостоятельного метода лечения). Во вторую (проспективную) часть исследования было включено 60 пациенток с впервые установленным диагнозом рак

молочной железы (люминальный А и люминальный В Her2-neu негативный подтипы I и II стадий) в период с ноября 2019 по октябрь 2020 года.

В исследование включались пациентки старше 65 лет на момент постановки диагноза и, в зависимости от объема проводимого лечения было сформировано 2 группы: в группу исследования вошли больные, которые либо самостоятельно приняли решение воздержаться от проведения операции, либо им было отказано в хирургическом лечении после осмотра анестезиолога в связи с наличием серьезной сопутствующей патологии; в контрольную группу вошли пациентки, получающие стандартное комплексное лечение по поводу рака молочной железы (хирургическое лечение + адъювантная гормонотерапия +/- лучевая терапия). Сформированные группы больных были репрезентативны. В качестве гормонотерапии назначался Тамоксифен (табл. 20 мг per os) или препараты из группы ингибиторов ароматазы (Летрозол – табл. 2,5 мг per os, Анастрозол – табл. 1 мг per os, Эксеместан – табл. 25 мг per os).

В ретроспективной части исследования проводилось сравнение 5-летней общей выживаемости и 5-летней выживаемости без прогрессирования между двумя группами. В проспективной части исследования проводилась оценка качества жизни в двух группах и их сравнение.

Были сформулированы следующие критерии включения в исследование:

1. Гистологическое подтверждение рака молочной железы.
2. По результатам иммуногистохимического исследования с обязательной оценкой экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, Her2neu – люминальный А или люминальный В Her2neu-негативный биологический подтип.
3. Стадии рака молочной железы I, IIA и IIB (согласно 8 изданию TNM-классификатора American Joint Committee on Cancer (AJCC)).
4. Отсутствие в анамнезе других злокачественных заболеваний.
5. Общее состояние больных по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = 0-2.
6. Отсутствие причин, которые могли бы воспрепятствовать осуществлению регулярного лечения и последующего наблюдения за больным (например, психические заболевания или низкий социальный статус).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере на основе созданной базы данных в Microsoft Office Excel. Дальнейший анализ данных проводился в программе SAS 9.4 Enterprise guide.

Для количественных номинальных переменных проводилась оценка совпадения распределения эмпирических и теоретических частот нормального (Гауссова) распределения с помощью критерия нормальности Шапиро-Уилка (для выборки с содержанием менее 50 значений). Для оценки показателей 5-летней выживаемости без прогрессирования и 5-летней безрецидивной выживаемости использовался метод множительной оценки Каплана-Мейера. Статистическую достоверность различий сроков 5-летней выживаемости больных оценивали посредством лог-рангового критерия. Для парного сравнения различий частоты встречаемости использовался критерий  $\chi^2$ .

Статистический анализ качественных показателей (поражение лимфоузлов, уровень экспрессии ER, вид ГТ, наличие ответа на лечение) проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности 2x2, с применением критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Для оценки справедливости нулевой гипотезы ( $H_0$ ) рассчитывалось значение  $p$ ,

где критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . За уровень значимости (вероятности ошибки I рода) было взято значение в 5% (Сергиенко В.И., 2001).

Математическая обработка данных из опросников по оценке качества жизни производится по специальным алгоритмам. Для визуализации результатов опросников использовался модуль построения диаграмм системы Microsoft Office.

#### **Характеристика пациентов.**

Всего в ретроспективную часть исследования было включено 78 пациенток (по 39 больных в каждой группе). В таблице 1 приведены данные о распределении пациенток в группах в зависимости от возраста, стадии заболевания, уровня экспрессии рецептора ER, вида используемой гормонотерапии и объема хирургического вмешательства.

Таблица 1 – Характеристики пациенток ретроспективной части исследования

Оцениваемый параметр	Группа исследования (ПГТ), n=39	Контрольная группа (операция + ГТ), n=39
Возраст пациенток: Median (range)	80 (65-90)	72 (66-84)
Стадия заболевания: I	17 (43,6%)	17 (43,6%)
IIA	19 (48,7%)	19 (48,7%)
IIB	3 (7,7%)	3 (7,7%)
ER >250 (H-Score)	23 (59%)	23 (59%)
Вид гормонотерапии:	27 (69,2%)	27 (69,2%)
Тамоксифен	12 (30,8%)	12 (30,8%)
Ингибиторы ароматазы		
Операция: - радикальная мастэктомия	–	32 (82%)
- мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов	-	2 (5,1%)
- радикальная секторальная резекция	-	3 (7,8%)
- секторальная резекция с биопсией сигнальных лимфоузлов	-	2 (5,1%)
Лучевая терапия	–	7 (18%)

Так, медиана возраста больных на момент постановки диагноза, вошедших в группу исследования и контрольную группу составила 80 лет (диапазон от 65 до 90 лет) и 72 года (диапазон 66-84 года) соответственно ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в группе исследования было всего 9 пациенток (23%), относящихся непосредственно к категории пожилых (согласно классификации ВОЗ), а большая доля приходилась на больных старческого возраста. В контрольной группе, наоборот, контингент пациенток был значительно моложе, и 64% (25 больных) относились к лицам пожилого возраста.

Большая часть пациенток в обеих группах (48,7%) имела IIA стадию



заболевания, и, более чем у половины больных выявлен высокий уровень экспрессии ER (H-Score>250). Практически 2/3 больных в качестве гормонотерапии получали Тамоксифен (27 больных в каждой группе). Преимущественным объемом хирургического вмешательства у пациенток с комплексным лечением была радикальная мастэктомия (82%). Курс дистанционной лучевой терапии был проведен 7 пациенткам в контрольной группе (в случае органосохраняющего лечения или при поражении аксиллярных лимфоузлов). Сформированные группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам: виду получаемой гормонотерапии, стадии заболевания и уровню экспрессии ER.

Среди пациенток группы исследования у 9 (23%) человек в анамнезе был острый инфаркт миокарда, у пяти (12,8%) – острое нарушение мозгового кровообращения, у 7 (18%) пациенток среди сопутствующих заболеваний был сахарный диабет и в 12 случаях (30,7%) – различные варианты серьезной сердечно-сосудистой патологии (аритмии, тромбоэмболии в анамнезе и другое). В контрольной группе серьезные сопутствующие заболевания встречались реже: так, острый инфаркт миокарда был у 2 пациенток (5,1%), сахарный диабет у 4 пациенток (10,2%), острое нарушение мозгового кровообращения у 2 пациенток (5,1%). Статистически значимые различия между группами по сопутствующим заболеваниям выявлены только по числу случаев инфаркта миокарда ( $p=0,02$ ).

В проспективную часть исследования было включено 60 пациенток (по 30 человек в каждой группе). Данные о характеристике больных, вошедших в данную часть исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики пациенток проспективной части исследования

Оцениваемый параметр	Группа исследования (ПГТ), n=30	Контрольная группа (операция + ГТ), n=30
Возраст пациенток Median (range)	81,5 (70-92)	75 (65-83)
Стадия заболевания: I	14 (46,7%)	14 (46,7%)
IIA	12 (40%)	12 (40%)
IIB	4 (13,3%)	4 (13,3%)
ER >250 (H-Score)	17 (56,7%)	17 (56,7%)
Вид ГТ: Тамоксифен	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Ингибиторы ароматазы	28 (93,3%)	28 (93,3%)
Операция: - радикальная мастэктомия	–	3 (10%)
- мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов		18 (60%)
- радикальная секторальная резекция		2 (6,7%)
- секторальная резекция с биопсией сигнальных лимфоузлов		7 (23,3%)

Медиана возраста пациенток, получающих консервативное лечение (первичную гормонотерапию) составила 81,5 года (70-92 года), а тех, кому была выполнена

операция с назначением адъювантной гормонотерапии – 75 лет (65-83 года),  $p < 0,05$ . Лишь 6,7% пациенткам в обеих группах в качестве гормонотерапии был назначен Тамоксифен, остальным 93,3% – препараты из группы ингибиторов ароматазы. Преимущественным объемом хирургического лечения была мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов (60%), а количество органосохраняющих операций составило только 30%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты ретроспективной части исследования.

Средний срок наблюдения в группе исследования составил  $96,44 \pm 4,69$  месяцев, в контрольной группе –  $92,52 \pm 5,01$  месяцев ( $p=0,57$ ). В общей сложности, за 5-летний период наблюдения в группе исследования (ПГТ) было зафиксировано 12 случаев (30,8%) прогрессирования. Каждый из этих случаев был связан с местным ростом опухолевого узла на фоне лечения, два из них дополнительно сопровождалось появлением измененного аксиллярного лимфоузла на стороне поражения. Минимальное время до прогрессирования составило 17 мес. Среднее время до развития прогрессирования в этой группе больных составило  $37,83 \pm 4,11$  месяцев. Все пациентки с прогрессированием в качестве ПГТ на первом этапе получали Тамоксифен. В контрольной группе за 5-летний период наблюдения было выявлено 6 случаев отдаленного метастазирования (15,4%) и 2 случая местного прогрессирования (5,1%), связанного с появлением метастазов в регионарных лимфоузлах. Среди локализации отдаленных метастазов в преобладающем числе случаев наблюдались костные метастазы ( $n=5$ ), что является достаточно характерным для гормонзависимого рака молочной железы. Среднее время до развития прогрессирования составило  $39,87 \pm 5,75$  месяцев. Различий в уровне 5-летней выживаемости без прогрессирования между группами получено не было – 69,2% в группе исследования и 79,5% в контрольной группе ( $p=0,28$ ) (рисунок 1).

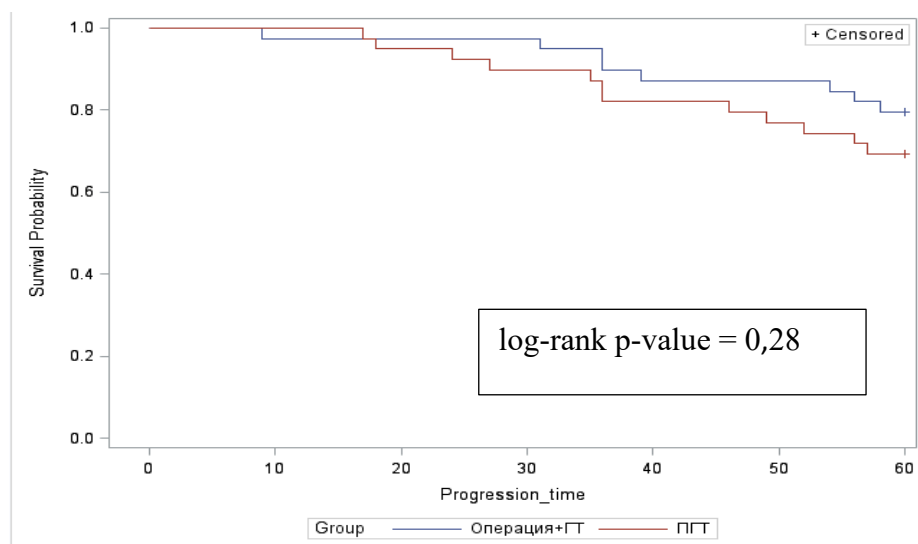


Рисунок 1 – Распределение показателей 5-летней выживаемости без прогрессирования в зависимости от вида проводимого лечения

Если рассматривать общую выживаемость, то в группе с консервативным лечением в виде первичной гормонотерапии за 5 лет наблюдения произошёл

1 летальный исход (2,6%), связанный с тяжелой сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы. В группе контроля летальных исходов за период наблюдения не наблюдалось. Различий в общей выживаемости между группами достигнуто не было (log-rank p-value >0,05).

Также нами были проанализированы факторы, потенциально влияющие на прогрессирование заболевания. По результатам, самое сильное влияние оказывает вид используемой гормонотерапии: при лечении пациенток препаратами из группы ингибиторов ароматазы, прогрессирование наступало реже, чем у тех, кто принимает Тамоксифен (risk ratio [RR]: 2,83; 95% CI: 1,01-8,8; p=0,043). Также, риск прогрессирования был выше при наличии метастатически измененных аксиллярных лимфоузлов (N1) (risk ratio [RR]: 2,54; 95% CI: 1,17-5,49; p=0,045). В случае достижения частичного ответа или полного ответа на лечение к 6 месяцам от начала терапии, риск прогрессирования был статистически ниже, чем у пациентов без ответа на лечение (risk ratio [RR]: 1,59; 95% CI: 1,09-2,3; p=0,044). В нашем исследовании таких больных было семеро.

Предположение о влиянии уровня экспрессии ER, не смотря на данные литературы, описывающие такую связь, в нашем исследовании не подтвердилось (risk ratio [RR]: 0,85; 95% CI: 0,4-1,8; p=0,67). Возможно, это было связано с достаточно высоким уровнем порога уровня экспрессии (H-score 250). Размер опухолевого узла также не оказывал никакого влияния на риск прогрессирования (risk ratio [RR]: 0,43; 95% CI: 0,17-1,07; p=0,0519). Возраст старше 80 лет, согласно анализу, не приводил к уменьшению числа случаев прогрессирования в группе исследования по сравнению с пациентками 65-80 лет (risk ratio [RR]: 1,05; 95% CI: 0,41-2,69; p=0,09), что, возможно, было связано с большим числом пациентов данной возрастной категории в исследуемой группе (более 50%).

#### **Результаты проспективной части исследования.**

Из 30 пациенток, включенных в данную часть исследования, 9 пациенток (30%) самостоятельно отказались от проведения операции. Большая часть в качестве причины указала страх перед проведением анестезии в связи с возрастом и сопутствующей патологией (8 из 9 больных – 88,9%), двое больных (22,2%) отнеслись с непониманием к проведению операции, учитывая наличие небольшой и достаточно благоприятной по течению опухоли. В качестве дополнительной причины часть пациенток (4 из 9 – 44,4%) указала на опасения получить ряд побочных эффектов после операции, которые могут привести к ухудшению и без того сниженного физического функционирования, что помешает им заниматься повседневными домашними делами. Еще двое больных (22,2%) отметили, что хотели бы начать лечение именно с консервативного метода и не могут сразу решиться на проведение операции, но в дальнейшем рассматривают возможность возвращения к вопросу о хирургическом лечении. Стоит отметить, что в случае принятия решения об отказе от операции самими пациентками, они были полностью информированы о наличии вероятности развития гормонорезистентности и роста опухоли на фоне лечения с дальнейшей необходимостью смены ГТ или проведения операции в более позднем возрасте.

В случае комиссионного отказа от проведения операции (70% случаев), причинами служило наличие серьезной сопутствующей патологии (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе за последние 3 года, декомпенсированный сахарный диабет, выраженная сердечная недостаточность и постоянная форма мерцательной аритмии и др.) и низкая ожидаемая продолжительность жизни.

Основной целью проспективной части исследования было определение уровня исходного качества жизни пациенток и его динамического изменения в процессе лечения. Для этого, после назначения того или иногда вида лечения на маммологическом консилиуме, пациенткам для заполнения выдавалось два опросника – QLQ-C30 и QLQ-BR23. Повторно пациентками заполнялись данные опросники уже в процессе лечения – через 6 и 12 месяцев.

При оценке качества жизни по показателям физического функционирования (таблица 3), относящегося к функциональной шкале и оценивающего физическую активность пациента, между контрольной группой и группой исследования были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,00048$ ) на момент постановки диагноза и начала лечения. У пациенток, получающих первичную гормонотерапию, этот показатель был исходно гораздо ниже, что может быть связано с более пожилым возрастом и большим числом сопутствующих заболеваний, которые конечно же могут ограничивать пациента в выполнении некоторых ежедневных физических нагрузок (совершение длительных прогулок, ношение тяжелых сумок). Что же касается уровня физической активности в динамике отдельно в каждой группе, то были получены статистически значимые различия в группе с проведением хирургического вмешательства как при сравнении показателей между началом лечения и 6 месяцами после начала лечения ( $p=0,001$ ), так и между началом лечения и спустя год от начала лечения ( $p=0,001$ ), что говорит об отсутствии нормализации состояния даже спустя длительное время после операции.

Таблица 3 – Уровень физического функционирования по опроснику QLQ-C30 v.3

Метод лечения	Физическое функционирование				
	исходно (mean±SD)	через 6 мес. (mean±SD)	p=	через год (mean±SD)	p=
ПГТ (n=30)	68,0±11,2	64,22±11,98	p=0,015	67,78±12,3	p=0,93
Операция + ГТ (n=30)	78,44±10,28	70,16±12,3	p=0,001	73,11±12,1	p=0,001
–	p=0,00048	p=0,067	–	p=0,1	–

Наглядная демонстрация динамического изменения показателя физического функционирования представлена на рисунке 2.

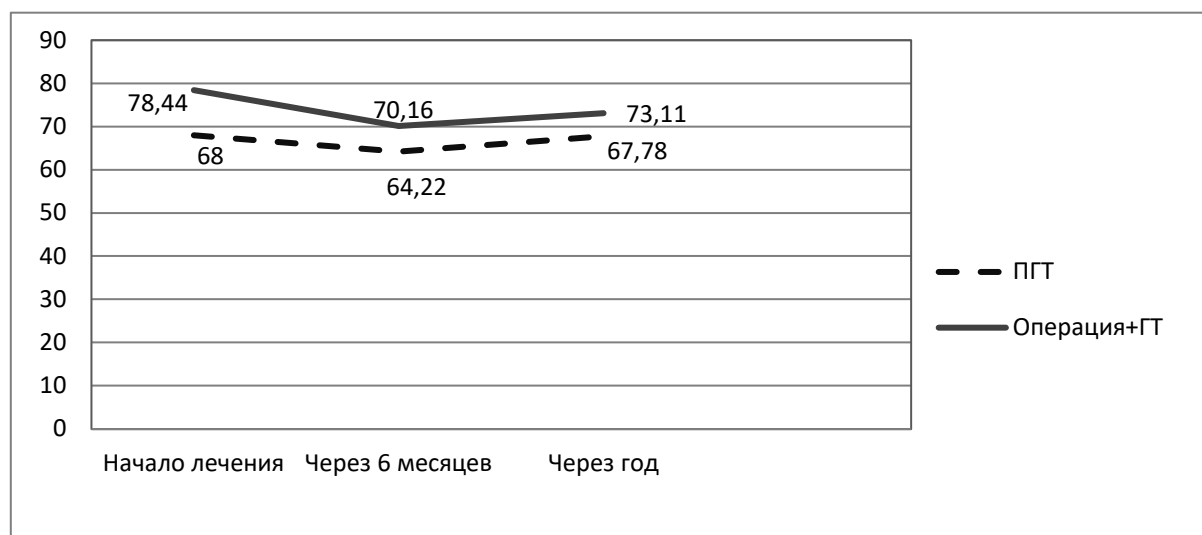


Рисунок 2 – Изменение в динамике показателя физического функционирования у пациенток двух групп

Аналогичные результаты были получены при сравнении общего состояния здоровья пациенток между контрольной и группой исследования (таблица 4). Данный параметр включает в себя обобщённую оценку состояния здоровья и качества жизни за последнюю неделю.

Таблица 4 – Уровень общего состояния здоровья по опроснику QLQ-C30 v.3

Метод лечения	Общее состояние				
	исходно (mean±SD)	через 6 мес. (mean±SD)	p=	через год (mean±SD)	p=
ПГТ (n=30)	46,11±9,22	50,0±10,26	p=0,01	46,67±10,41	p=0,71
Операция + ГТ (n=30)	60,0±13,02	58,62±9,66	p=0,57	56,95±11,18	p=0,24
–	p=0,00003	p=0,002	–	p=0,001	–

Так, по результатам опросников, наблюдались статистически значимые различия между двумя группами как на момент постановки диагноза ( $p=0,00003$ ), так и в процессе лечения ( $p=0,002$  при оценке через 6 месяцев и  $p=0,001$  при оценке через год), что так же может быть связано с отличием групп по возрасту и отягощенностью анамнеза по сопутствующим заболеваниям. Что же касается изменения общего состояния отдельно в каждой группе с течением времени (рисунок 3), то можно отметить, что данный показатель менялся незначимо во всех случаях, за исключением незначительного улучшения данного показателя в группе первичной гормонотерапии через 6 месяцев от начала лечения ( $p=0,01$ ).

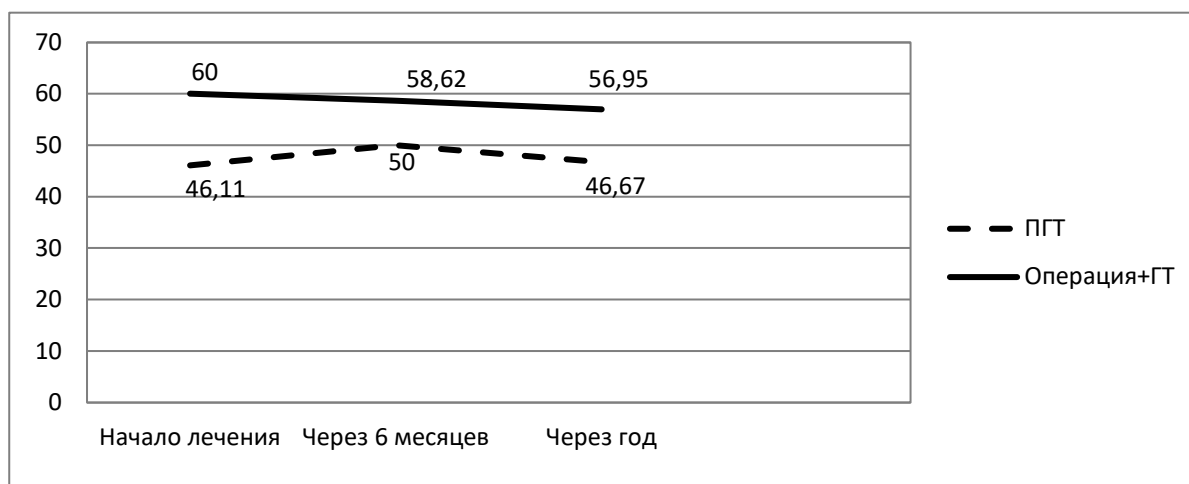


Рисунок 3 – Изменение показателя общего состояния здоровья у пациенток двух групп

При оценке уровня слабости (таблица 5), вопреки результатам по оценке общего состояния здоровья и физического функционирования, не было выявлено статистически значимых различий между группой исследования и контрольной группой ни в одной из временных точек ( $p > 0,05$ ). Что касается влияния хирургического лечения, то было выявлено незначительное, но достоверное повышение степени выраженности слабости между временными точками от постановки диагноза до 6 месяцев после начала лечения (рисунок 4).

Таблица 5 – Уровень слабости по опроснику QLQ-C30 v.3

Метод лечения	Уровень слабости				
	исходно (mean)	через 6 мес. (mean)	p=	через год (mean)	p=
ПГТ (n=30)	35,92	39,63	p=0,098	35,18	p=0,64
Операция + ГТ (n=30)	34,44	38,51	p=0,026	33,33	p=0,74
–	p=0,54	p=0,65	–	p=0,8	–

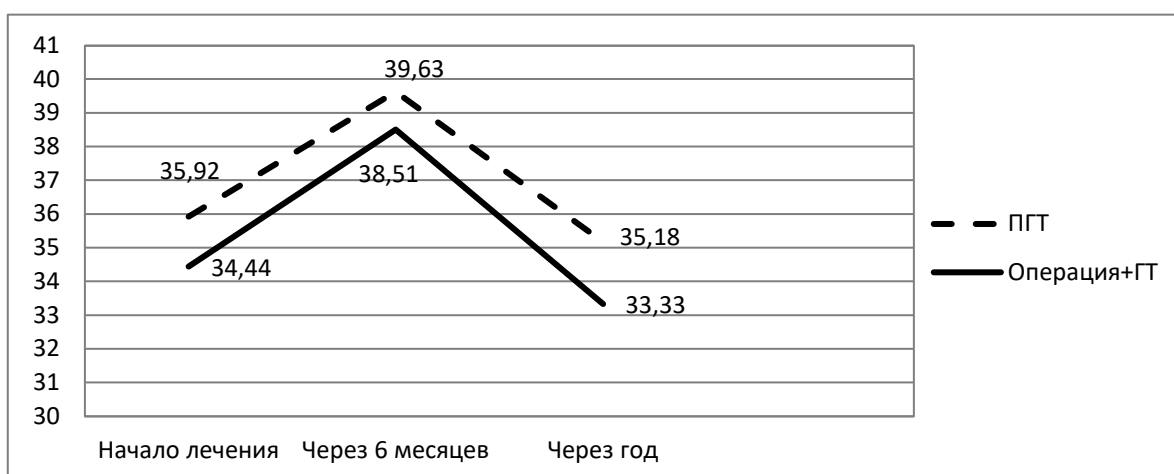


Рисунок 4 – Изменение в динамике уровня слабости у пациенток двух групп

Интересные данные были получены при оценке боли до и после начала лечения. Так, у пациенток в группе с проведением хирургического лечения, было выявлено значительное нарастание этого симптома спустя 6 месяцев, и даже через год от начала лечения и изменения оказались статистически достоверными ( $p=0.00003$  и  $p=0.00004$ , соответственно) (таблица 6).

Таблица 6 – Выраженность болевого синдрома по опроснику QLQ-C30 v.3

Метод лечения	Выраженность боли				
	исходно (mean)	через 6 мес. (mean)	p=	через год (mean)	p=
ПГТ (n=30)	10,0	15,56	$p=0,014$	9,44	$p=0,94$
Операция + ГТ (n=30)	9,44	32,77	$p=0,00003$	30,0	$p=0,00004$
–	$p=0,89$	$p=0,002$	–	$p=0,0002$	–

В группе консервативного лечения тоже наблюдалось усиление боли к 6 месяцам от начала лечения (с 10,0 до 15,56), но это можно объяснить тем, что в опроснике имеется ввиду любого вида боль, а прием ингибиторов ароматазы достаточно часто вызывает суставной синдром, сопровождающийся болями, дебют которого обычно наступает спустя несколько месяцев от начала приема лекарства. Данные изменения наглядно можно увидеть на графике (рисунок 5).

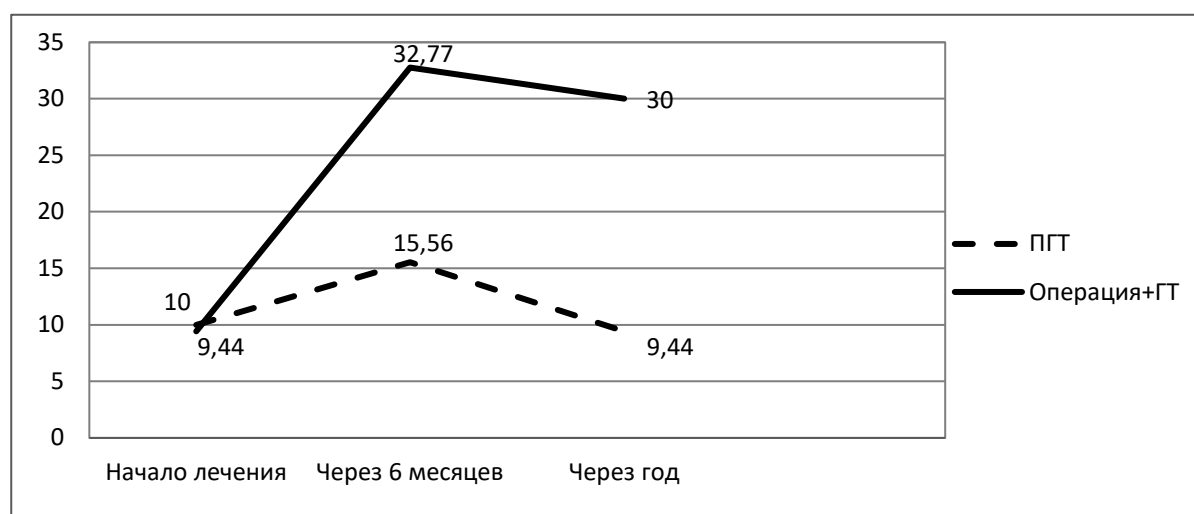


Рисунок 5 – Изменение в динамике выраженности болевого синдрома у пациенток двух групп

Наиболее частым осложнением после выполненной радикальной операции на молочной железе является постмастэктомический синдром, который характеризуется рядом нарушений функционального характера. Имеются данные, что такие симптомы как боль в верхней конечности, поражение нервно-мышечного аппарата имеет практически каждая четвертая женщина (23,9%). Помимо этого, возникает ограничение подвижности в области плечевого сустава. Выраженность болевого синдрома снижается по мере деэскалации объемов хирургического вмешательства,

однако, присутствует даже при наиболее щадящем ее варианте в виде секторальной резекции с биопсией сигнальных лимфоузлов (Филоненко Е.В., 2021).

При рассмотрении симптомов, возникающих в области молочной железы (таких как боль, отечность, гиперчувствительность, кожные изменения), были получены следующие результаты: выраженное нарастание патологических симптомов к 6 месяцам после операции (изменение среднего балла с 1,11 до 31,67) с некоторым его снижением (до 17,5) к году после начала лечения (таблица 7, рисунок 6). Такой результат, наряду с усилением болей (согласно опроснику QLQ-C30 v.3) у пациенток контрольной группы, является достаточно закономерным для послеоперационного периода.

Таблица 7 – Выраженность симптомов со стороны молочной железы по опроснику QLQ-BR23 v.3

Метод лечения	Симптомы со стороны молочной железы				
	исходно (mean)	через 6 мес. (mean)	p=	через год (mean)	p=
ПГТ (n=30)	2,5	4,72	p=0,11	3,89	p=0,29
Операция + ГТ (n=30)	1,11	31,67	p<<0,05	17,5	p=0,00001
–	p=0,11	p<<0,05	–	p<<0,05	–

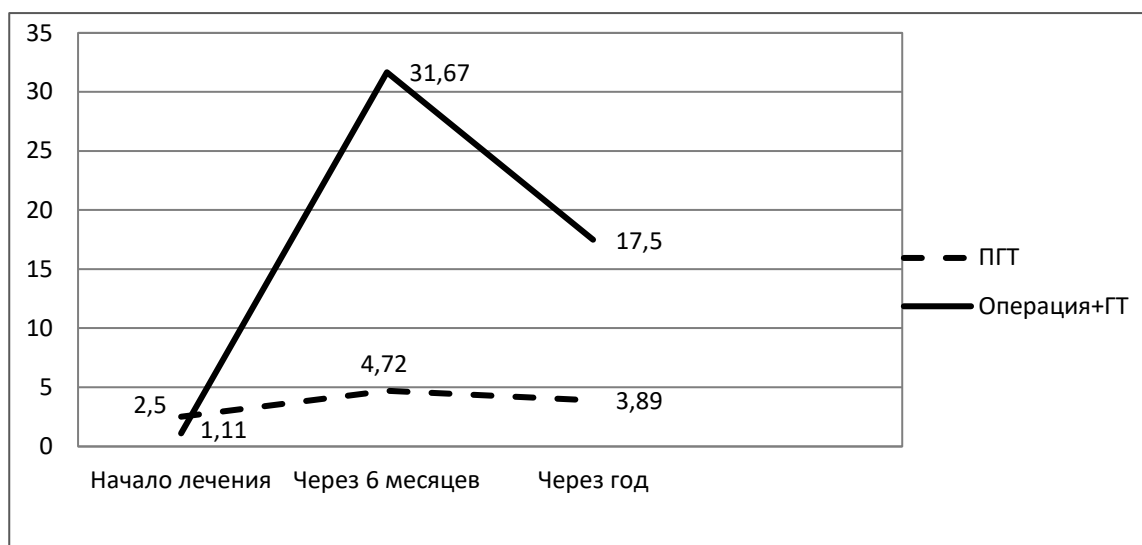


Рисунок 6 – Динамическое изменение выраженности симптомов со стороны молочной железы у пациенток двух групп

Что касается симптомов, связанных с верхней конечностью на стороне опухолевого поражения (боли, отечность, снижение мобильности), то результаты оказались идентичными (таблица 8): существенное ухудшение в группе с хирургическим лечением с 0,74 баллов на момент постановки диагноза до 32,96 к 6 месяцам после операции ( $p<0,05$ ) с отсутствием восстановления показателя к году от момента проведения операции (23,33 балла). В группе с использованием первичной гормонотерапии также было некоторое усиление симптомов к 6 месяцам от начала лечения (с 0,37 до 2,96 баллов), но оно было не так ярко выражено ( $p=0,023$ ) и могло



быть связано с суставными болями в верхней конечности на фоне приема ингибиторов ароматазы. Различия между группами с консервативным и комплексным лечением спустя 6 и 12 месяцев после начала лечения были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений симптомов показана на рисунке 7.

Таблица 8 – Выраженность симптомов, связанных с верхней конечностью, по опроснику QLQ-BR23 v.3

Метод лечения	Симптомы, связанные с верхней конечностью				
	исходно (mean)	через 6 мес. (mean)	p=	через год (mean)	p=
ПГТ (n=30)	0,37	2,96	p=0,023	1,48	p=0,23
Операция + ГТ (n=30)	0,74	32,96	p<<0,05	23,33	p<<0,05
–	p=0,57	p<<0,05	–	p<<0,05	–

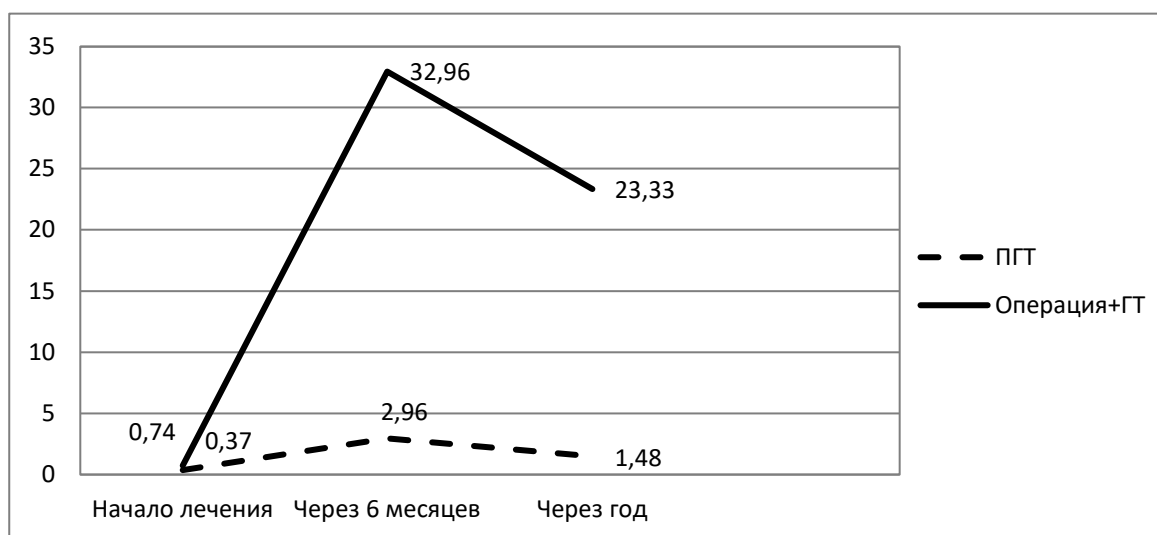


Рисунок 7 – Динамическое изменение выраженности симптомов, связанных с верхней конечностью, у пациенток двух групп

Последним оцениваемым показателем из опросника QLQ-BR23 были побочные эффекты от проводимого лечения. Среди них фигурируют такие, как сухость во рту, изменение вкуса, боли в глазах, раздражение в глазах, слезотечение, потеря волос, чувство недомогания, приливы и головные боли. Наиболее частыми проявлениями проводимого лечения (гормонотерапия) пациентки отмечали приливы, слезотечение и головные боли (таблица 9). Как видно из таблицы, изменение числа побочных эффектов от лечения в обеих группах не было ярко выражено и не различалось между теми, кто получал только гормонотерапию и теми, у кого была выполнена операция.

Таблица 9 – Выраженность побочных эффектов от лечения по опроснику QLQ-BR23 v.3

Метод лечения	Побочные эффекты от лечения				
	исходно (mean)	через 6 мес. (mean)	p=	через год (mean)	p=
ПГТ (n=30)	1,9	3,97	p=0,013	3,6	p=0,7
Операция + ГТ (n=30)	1,9	3,81	p=0,015	2,7	p=0,33
–	p=0,99	p=0,96	–	p=0,49	–

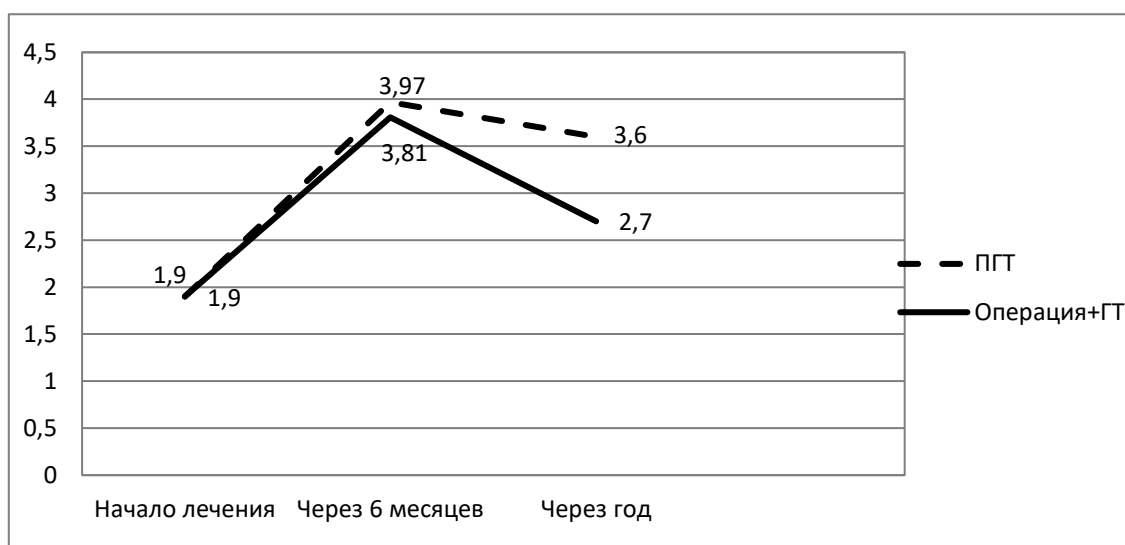


Рисунок 8 – Динамическое изменение выраженности побочных эффектов от лечения у пациенток двух групп

Безусловно, оцениваемые побочные явления потенциально могут быть связаны только с лекарственной терапией (в данном случае, гормонотерапией, которую пациенты в контрольной группе также получали, но с адъювантной целью). При этом отчетливо прослеживается появление симптомов в обеих группах к 6 месяцам от начала лечения с снижением их числа к году от начала лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современный взгляд на лечение операбельного рака молочной железы подразумевает под собой использование комплексного подхода, который включает в себя сочетание хирургического вмешательства, лекарственной терапии и, при наличии показаний, лучевой терапии, что обеспечивает оптимальный локальный и системный контроль над заболеванием. При этом возраст пациенток, как самостоятельный фактор, не является ограничивающим при назначении того или иного вида лечения. Женщины пожилого (60-74 лет), и, тем более, старческого возраста (75-89 лет) и долгожители (старше 90 лет) представляют собой особую категорию пациентов по нескольким причинам. С одной стороны, это нарастание числа и выраженности сопутствующих заболеваний по мере увеличения возраста, а отсюда и повышения риска смерти от

конкурирующих заболеваний и снижения ожидаемой продолжительности жизни. Помимо этого, можно ожидать увеличения числа потенциальных послеоперационных осложнений и длительности послеоперационного периода, а также дальнейшего ухудшения общего состояния организма и функционирования. С другой стороны, с увеличением возраста увеличивается доля менее агрессивных по своему течению гормон-зависимых форм рака молочной железы – люминальный А и люминальный В Her2neu-негативный подтипы, которые характеризуются более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости и, как правило, не требуют проведения агрессивного противоопухолевого лечения.

Опираясь на вышеприведенные факты, в первой части нашего исследования были проанализированы данные 78 пациенток старше 65 лет, получающих лечение в Санкт-Петербургском Городском клиническом онкологическом диспансере по поводу гормон-зависимого рака молочной железы I-II стадий. Часть больных (n=39) получает консервативное лечение в виде первичной гормонотерапии, остальным же (n=39) было выполнено хирургическое вмешательство и назначена адъювантная гормонотерапия. Пациентки, находящиеся на консервативном лечении, были значительно старше прооперированных пациенток – медиана возраста 80 (65-90 лет) и 72 года (66-84) соответственно, а также имели большее число серьезных сопутствующих заболеваний. При анализе 5-летней выживаемости без прогрессирования, различий между группами получено не было (p=0,28). Доля пациенток с зафиксированным прогрессированием в группе ПГТ составила 30,8% (n=12), а в группе с комплексным лечением – 20,5% (n=8), при этом все случаи прогрессирования в группе ПГТ были связаны с местным ростом опухолевого узла. Различий в уровне общей 5-летней выживаемости также обнаружено не было (p>0,05). Полученные данные полностью соответствуют данным зарубежной литературы: использование ПГТ является недостаточным в сравнении с хирургическим лечением с позиций локального контроля над заболеванием, но не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения (общая выживаемость).

Для определения более четких показаний к назначению консервативного лечения, была оценена взаимосвязь между некоторыми параметрами и развитием прогрессирования. При анализе когорты пациентов, получающей ПГТ, были получены следующие результаты: более редкие случаи прогрессирования при использовании препаратов из группы ингибиторов ароматазы по сравнению с Тамоксифеном (risk ratio [RR]: 2,83; 95% CI: 1,01-8,8; p=0,043) и при отсутствии измененных аксиллярных лимфоузлов (N0) (risk ratio [RR]: 2,54; 95% CI: 1,17-5,49; p=0,045). Также, в случае достижения частичного ответа или полного ответа на лечение к шести месяцам от начала терапии, риск прогрессирования был статистически ниже, чем у пациентов без ответа на лечение (risk ratio [RR]: 1,59; 95% CI: 1,09-2,3; p=0,044).

Во второй, проспективной, части нашего исследования, куда было включено по 30 пациенток в группу с назначением ПГТ и группу с комплексным лечением, была проведена оценка качества жизни на момент постановки диагноза, через шесть месяцев и год от начала лечения. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пациентки в группах изначально отличались по уровню физической активности (p=0,00048), что может быть связано с более пожилым возрастом и большей отягощенностью по сопутствующим заболеваниям. Но, что важно, данный показатель значительно изменился в группе с хирургическим лечением через шесть месяцев (p=0,001) и через год от начала лечения (p=0,001) по сравнению с исходным уровнем. Похожая ситуация была выявлена при оценке общего состояния здоровья: различия между

двумя группами на момент постановки диагноза ( $p=0,00003$ ), через шесть месяцев ( $p=0,002$ ) и через год от начала лечения ( $p=0,001$ ).

Прогнозируемо наблюдалось нарастание болевого синдрома спустя шесть месяцев, и даже год от начала лечения среди больных, которым выполнялась операция ( $p=0,00003$  и  $p=0,0004$ , соответственно). Также пациентки из контрольной группы отмечали нарастание симптомов со стороны молочной железы и верхней конечности на стороне операции, и эти изменения были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Учитывая проспективный характер исследования, дополнительно были точно установлены причины выбора консервативной тактики лечения для исследуемой группы. Так, 9 пациенток из 30 (30%) самостоятельно отказались от проведения операции, указывая среди причин чаще всего страх перед проведением анестезии из-за пожилого возраста и сопутствующей патологии (8 из 9 больных – 88,9%). Большая часть (четверо из 9 – 44,4%) побоялись ухудшить свое общее состояние и получить ряд побочных эффектов от операции. Также среди причин звучало непонимание надобности проведения операции, учитывая наличие небольшой гормонозависимой опухоли (двое из 9 – 22,2%), и просьба использовать попытку проведения консервативного лечения с дальнейшим возвращением к вопросу об операции, если это будет необходимо (двое из 9 – 22,2%). Помимо самостоятельного отказа пациенток от операции, большей части больных ПГТ была назначена комиссией, в том числе после осмотра анестезиологом, ввиду наличия серьезной сопутствующей патологии и низкой ожидаемой продолжительности жизни (70% случаев).

Несмотря на то, что сопутствующие заболевания и общее состояние пациента являются важными аспектами в принятии решения о тактике лечения, процесс старения является неоднородным и необходимо внедрение индивидуального подхода к лечению пожилых пациентов. Расчётная ожидаемая продолжительность жизни, а не хронологический возраст, должны быть главным фактором для клиницистов для определения рекомендаций по системному и локальному лечению пожилых пациентов. Для помощи в определении такого параметра могут помочь специальные электронные инструменты, такие как <http://www.eprognosis.org> и <https://agegap.shef.ac.uk/>, либо же использование таких методик, как комплексная гериатрическая оценка (CGA), оценка индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона или индекса оценки сопутствующих патологий взрослых ACE (adult co-morbidity evaluation-27 index).

## ВЫВОДЫ

1. Пациентки пожилого и старческого возраста представляют собой особую группу больных в связи с частым наличием выраженной сопутствующей патологии – острого инфаркта миокарда в анамнезе (у 23% пациенток группы исследования и 5,1% в контрольной группе), острого нарушения мозгового кровообращения (12,8% и 5,1% соответственно), сахарного диабета (18% и 10,2% соответственно) и иных вариантов сердечно-сосудистой патологии, при этом до 30% больных самостоятельно принимают решение воздержаться от операции в пользу консервативной тактики лечения.

2. Отдаленные результаты лечения при использовании первичной гормонотерапии по сравнению со стандартным комплексным лечением являются сопоставимыми (уровень 5-летней выживаемости без прогрессирования составил 69,2% в группе исследования и 79,5% в контрольной группе ( $p=0,28$ ), уровень 5-летней общей выживаемости составил 97,4% в группе исследования и 100% в контрольной

группе ( $p=0,32$ )), однако локальный контроль над заболеванием оказался хуже (уровень местного прогрессирования составил 30,8% в группе исследования и 5,1% в контрольной группе,  $p<0,05$ ).

3. Выявлено статистически значимое ухудшение показателей качества жизни ( $p<0,05$ ) по уровню физической активности, общего состояния, боли, а также специфических симптомов со стороны молочной железы или верхней конечности при проведении хирургического лечения по поводу рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста без восстановления большинства из этих показателей даже через год от начала лечения до исходного уровня, в отличие от показателей пациенток, получавших первичную гормонотерапию.

4. Риск прогрессирования при использовании первичной гормонотерапии уменьшается при назначении ингибиторов ароматазы в качестве гормонотерапии ([RR]: 2,83; 95% CI: 1,01-8,8;  $p=0,043$ ), при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов ([RR]: 2,54; 95% CI: 1,17-5,49;  $p=0,045$ ), а также в случае быстрого ответа опухоли на гормонотерапию (зафиксированный частичный или полный ответ через шесть месяцев от начала лечения) ([RR]: 1,59; 95% CI: 1,09-2,3;  $p = 0,044$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении раннего (I-II стадия) рака молочной железы люминального А и люминального В Her2neu-негативного подтипа у пациенток пожилого и старческого возраста, при наличии у них отягощенного анамнеза по сопутствующим заболеваниям (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе за последние 5 лет, сахарный диабет, выраженная сердечная недостаточность и др.), провести дополнительную оценку их соматического статуса и оценить предполагаемую продолжительность жизни при помощи специальных шкал (ACE, CCI, CGA и другие).

2. Начать проведение первичной гормонотерапии с назначением препаратов из группы ингибиторов ароматазы (Анастрозол, Летрозол, Эксеместан).

3. Оценить эффект через 6 месяцев от начала лечения. При наличии частичного или полного регресса опухоли – продолжить консервативное лечение с динамической оценкой. При наличии стабилизации по результатам обследования – повторно обсудить варианты лечения с возможностью продолжать консервативное лечение, либо провести хирургическое вмешательство с дальнейшим назначением гормонотерапии.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшие перспективы развития данной темы связаны с появлением все большего количества знаний касательно биологии опухолей молочной железы на основании изучения различных молекулярно-генетических маркеров, а также с внедрением в практику новых эффективных лекарственных препаратов для лечения рака молочной железы. Это позволит более детально сформировать и расширить показания к назначению консервативного лечения в виде первичной гормонотерапии для пациенток с благоприятными по течению и прогнозу опухолями молочной железы.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Манихас, А.Г. Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы / А.Г. Манихас, Д.С. Пасекова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 32-38. – doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.

2. Манихас, А.Г. Качество жизни пациенток пожилого и старческого возраста с гормонозависимым раком молочной железы при использовании первичной гормонотерапии / А.Г. Манихас, Д.С. Пасекова, Э.Э. Топузов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 48-55. – doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-48-55.

3. Пасекова, Д.С. Первичная гормонотерапия ER-позитивного Her2neu-негативного рака молочной железы ранних стадий у пожилых пациенток / Д.С. Пасекова, А.Г. Манихас // Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казахстан, 27-29 апреля 2022 года. Том 10. Евразийский онкологический журнал: № 2, приложение (online). – г. Минск, Беларусь: Издательское частное унитарное предприятие «Профессиональные издания», 2022. – С. 411.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГТ – гормонотерапия  
ПГТ – первичная гормонотерапия  
РМЖ – рак молочной железы