

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19

УДК: 618.19-006.6-08:615.357

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтуев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ерещенко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А. Неоадъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

For citation: Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K., Paltuev R.M., Bershtein L.M., Semiglazova T.Y., Yerechshenko S.S., Klimenko V.V., Apollonova V.S., Komahov A.V., Bessonov A.A. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭСТРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, П.В. Криворотко, В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, Р.М. Палтуев, Л.М. Берштейн, Т.Ю. Семиглазова, С.С. Ерещенко, В.В. Клименко, В.С. Аполлонова, А.В. Комяхов, А.А. Бессонов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Аннотация

Свыше 70 % пациенток с раком молочной железы (РМЖ) имеют эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, т.е. считаются гормонзависимыми. Поэтому большинство женщин с ранними (операбельными) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию. Пациенткам с метастатическим ER+ РМЖ также часто назначается гормонзависимое лечение. Пациентки с ER+/PR+ местнораспространенным раком молочной железы, включая относительно операбельные опухоли (cT2N1, cT3N0M0), до сих пор подвергаются неоадъювантной химиотерапии в большинстве онкологических центров и диспансеров России и других стран. Более 10 лет назад в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности неоадъювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы против тамоксифена, неоадъювантная эндокринотерапия против неоадъювантной химиотерапии и др.). Первичной целью этих исследований являлась оценка гистологически полного или частичного ответа на лечение и частота органосохраняющего лечения. Десять лет спустя оказалось возможным представить отдаленные результаты неоадъювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией после ретроспективного иммуногистохимического анализа (ИГХ) фенотипов 239 пациентов с ER+ РМЖ. Исследование показало тенденцию к уменьшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8 % vs 53,9 %, $p=0,062$). Не выявлено достоверных отличий DFS в группе с люминальным В подтипом (41 % vs 40,0 %). Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы [CDK 4/6], мутация ER [ESR1], сигнальный путь mTOR, коэкспрессии ER+/HER2+) и ингибиторов к ним (палбоциклиб, эверолимус и др.) расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических РМЖ, но и операбельных ER+ опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная эндокринотерапия, эстроген-рецептор-положительные опухоли, гормонзависимые опухоли.

В течение многих лет первичное системное (неоадъювантное) лечение, предшествующее системному лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ, чтобы сделать

опухоль операбельной. Химиотерапия была основой такой терапии. В последнее время неоадъювантная эндокринотерапия развивается в качестве привлекательной альтернативы для ле-

чения постменопаузальных больных с крупными ER-позитивными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях был удельный вес больных, которым удалось выполнить органосохраняющие операции.

Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ER и/или PR) – мишень для эндокринотерапии [1, 2]. Поэтому предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при экспрессии ER и/или PR. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксансодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после неoadъювантной химиотерапии значительно выше среди пациенток с ER-негативными, PR-негативными опухолями, нежели среди женщин с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [1]. В исследовании ECTOI полная патоморфологическая регрессия опухоли (pCR) после неoadъювантной химиотерапии наблюдалась у 42 % больных с ER-негативными опухолями по сравнению с 12 % в группе ER-позитивных больных [1].

Наиболее крупным исследованием неoadъювантной эндокринотерапии оказалось испытание P-024 с участием НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова [3]. Рандомизированное, двойное-слепое, многоцентровое испытание P-024 было проведено для того, чтобы сравнить противоопухолевую активность летрозолола с активностью тамоксифена у 337 постменопаузальных женщин с ER+/-PR+/- первичным нелеченным РМЖ. В соответствии с рандомизацией пациентки получали ежедневное лечение или летрозолом (2,5 мг) или тамоксифеном (20 мг) в течение 4 мес. До начала лечения ни одна из больных не считалась кандидатом для выполнения органосохраняющей операции, 14 % больных имели неоперабельные опухоли. Главная цель исследования – сравнить клинический общий ответ (CR + PR) на лечение. Вторичными целями являлись оценки объективного ответа, определяемого ультразвуковым исследованием и маммографией, а также число больных, которым стало возможным выполнить органосохраняющие операции в результате неoadъювантного лечения. В этом исследовании ответ опухоли на лечение был связан со статусом гормональных рецепторов. Более частый объективный ответ наблюдался у пациенток с высоким уровнем ER. При любом уровне экспрессии ER частота ответов опухоли на лечение летрозолом была выше, чем на тамоксифен. При повышенной экспрессии erb-B1 и/или erb-B2 частота объективных ответов в группе получавших летрозол достигала 88 % и лишь 21 % ответов в группе получавших тамоксифен ($p=0,0004$). С другой стороны, при

ER+ опухолях, не экспрессирующих erb-B1 и/или erb-B2, частота клинических ответов на лечение оказалась схожей: для летрозолола – 52 %, для тамоксифена – 42 % ($p=0,078$) [4]. В испытании IMPACT вероятность достижения общего объективного ответа (CR+PR) оказалась в два раза выше в группе получавших анастрозол, в сравнении с получавшими тамоксифен ($p=0,0005$). I.E. Smith, M. Dowsett [5] недавно опубликовали результаты многоцентрового, двойного-слепого клинического исследования IMPACT (один аримидекс против тамоксифена против комбинации AT). Сравнивалась непосредственная эффективность неoadъювантного лечения анастрозолом (1 мг ежедневно) против тамоксифена (20 мг ежедневно) против их комбинации (AT), в исследование вошли 330 постменопаузальных больных ER+ и/или PR+ РМЖ, с крупными, но операбельными опухолями или местнораспространенными опухолями. Лечение продолжалось 3 мес, и в случаях, когда отмечался объективный ответ на неoadъювантное лечение, такое лечение рекомендовалось и в адъювантном режиме до 5 лет.

При первичном анализе оказалась схожей частота ответов на анастрозол, тамоксифен и их комбинацию (37, 36 % и 39 % соответственно). Но достоверно большему числу больных, получавших анастрозол, выполнялись органосохраняющие операции (46 % против 22 %; $p=0,03$). При erb-B2-положительных опухолях молочной железы частота клинических ответов на анастрозол была выше, чем на тамоксифен (58 % против 22 %; $p=0,009$).

В исследовании PROACT также не найдено особых преимуществ анастрозолола по сравнению с тамоксифеном, исключая erb-B2-положительные опухоли. Нами проведено рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности эксеместана и тамоксифена [6]. В него вошли более 150 постменопаузальных женщин с ER+ и PR+РМЖ (T2N1–2; T3N0–1; T4N0M0), рандомизированных на получение эксеместана (25 мг ежедневно) или тамоксифена (20 мг ежедневно) в течение 3 мес. Неoadъювантное лечение эксеместаном достоверно улучшило клинический объективный ответ (76,3 % против 40 %; $p=0,05$), но не отмечалось достоверных отличий маммографического и ультразвукового «ответов». Частота полного патоморфологического регресса опухоли оказалась незначительной в обеих группах (3 % против 1 %; $p=0,5$). Сделан вывод, что эксеместан эффективнее тамоксифена в неoadъювантном лечении постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ.

Пока еще нет крупных рандомизированных исследований, сравнивающих неoadъювантную эндокринотерапию с химиотерапией, так как больные, получающие неoadъювантную химиотерапию, чаще всего пременопаузального возраста с ER-негативными опухолями. Практически только

2 исследования, сравнивающих неоадьювантную химиотерапию с эндокринотерапией, выполнены и опубликованы нами [6]. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неоадьювантной эндокринотерапии и неоадьювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неоадьювантные эндокрино- и химиотерапию [6].

Материал и методы

Представленное исследование – открытое рандомизированное испытание фазы IIв, направленное на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (эксеместаном или анастрозолом) и химиотерапии (доксорубицин и паклитаксел каждые 3 нед, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ER-позитивным РМЖ.

В исследование включено 239 больных ER-позитивным и/или PR-позитивным РМЖ (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), которые рандомизировались на получение неоадьювантной эндокринотерапии (ЭТ) (анастрозол 1 мг/день или эксеместан 25 мг/день в течение 3 мес, 121 больная) или химиотерапии (ХТ) (доксорубицин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м, 4 цикла с перерывом в 3 нед, 118 больных). На момент включения больным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию.

После выполнения органосохраняющей операции все пациентки получали лучевую терапию (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 13,6 года.

Объективный ответ опухолей на лечение оценен в соответствии с критериями ВОЗ клиническим

методом (пальпация), маммографией и ультразвуковым исследованием.

Результаты

Показатели общего объективного ответа (CR+PR) оказались статистически схожими в химиотерапевтической и эндокринной группах (табл. 1 и 2). Средняя продолжительность до клинического ответа равнялась 57 дням в группе получавших эндокринотерапию и 51 дню среди подвергавшихся химиотерапии ($p>0,05$). Патоморфологический полный ответ в первичной опухоли наблюдался у 5,9 % пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию, и у 3,2 % больных, получавших эндокринотерапию.

Органосохраняющие операции выполнены 33 % больных из группы эндокринотерапии и 23,9 % больных, подвергавшихся химиотерапии ($p=0,058$). При высоком уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (≥ 6 Allred) наблюдалась тенденция к более частому получению полных клинических ответов (70 % против 60 %) и более частому выполнению органосохраняющих операций (43 % против 24 %) в группе больных, получавших неоадьювантную эндокринотерапию эксеместаном или анастрозолом, по сравнению с получавшими неоадьювантную химиотерапию (табл. 3).

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности [6]. Частота ответа ($40 = \text{ЧР}(\text{PR}) + \text{ПР}(\text{CR})$) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5 %) и в группе химиотерапии (63,6 %; $p>0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших эксеместан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция в отношении более высокой частоты от-

Таблица 1

Клиническая оценка эффективности неоадьювантной эндокринотерапии и химиотерапии

Эффективность лечения	Эндокринотерапия А+Е (n=121)	Химиотерапия (n=118)	p
Общий ответ (CR + PR)	64,4 %	63,5%	>0,5
Полный ответ	9,9 %	10,2%	>0,5
Частичный ответ	54,5 %	53,3%	>0,5

Примечание: А – анастрозол; Е – эксеместан.

Таблица 2

Маммографическая и ультразвуковая оценка эффективности неоадьювантной эндокринотерапии и химиотерапии

Параметры эффективности	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)	p
Маммография (CR+PR)	60,6 %	62,7 %	>0,5
Полный ответ	5,7 %	6,6 %	>0,5
Частичный ответ	54,9 %	56,1 %	>0,5
Ультразвуковая оценка (CR+PR)	40,4 %	44,0 %	>0,5
Полный ответ	3,3 %	4,2 %	>0,5
Частичный ответ	37,1 %	42,8 %	>0,5
Органосохраняющие операции	33,0 %	23,9 %	>0,5

Таблица 3

Общая частота объективного ответа на лечение среди больных с высокой экспрессией ER (Allred $\geq$ 6)

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n=70)	Химиотерапия (n=63)	p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

вета на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ER (Allred $\geq$ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43 % против 24 %; $p=0,054$; табл. 3).

Побочные эффекты лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе больных, получавших эндокринотерапию. У шести больных, получавших химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приведшая к прерыванию лечения. Летальных случаев не было.

На 14-й Международной конференции по раку молочной железы (St. Gallen, 2015) нами были представлены отдаленные результаты этого рандомизированного исследования после иммуногистохимического определения биологических подтипов РМЖ [7]. К люминальным были отнесены опухоли высокой экспрессии рецепторов эстрогенов (Allred $\geq$ 6) HER2-негативные, G1. К люминальным В отнесены опухоли: G2-3, ER+ и/или PR+, HER2 $\pm$. Большинство пациенток (133, 55,6 %) имели люминальный А подтип (70 пациенток получали эндокринотерапию ингибиторами ароматазы, 63 пациентки – химиотерапию (таксаны + антрациклины). Люминальный В (HER2-негативный) идентифицирован у 75 (31,4 %) пациенток, 37 из

них получили эндокринотерапию, 38 – химиотерапию. Люминальный В (HER2-позитивный) идентифицирован у 31 (13 %) пациентки, 14 из них получали эндокринотерапию, 17 – химиотерапию (без анти-HER2 таргетной терапии).

Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ в группе пациентов, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8 % против 53,9 % $p=0,062$) (рис. 1).

Не выявлено достоверных отличий показателей безрецидивной (DFS) и общей (OS) выживаемости в группе с люминальным В подтипом РМЖ (включая люминальный HER2+ РМЖ) между 51 пациенткой, получавшей неоадъювантную эндокринотерапию, и 55 женщинами, получавшими химиотерапию (рис. 2). Десятилетняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 41,0 % против 40,0 %, общая выживаемость (OS) – 49,9 % против 52,7 % соответственно ($p>0,5$). Следовательно, неоадъювантная эндокринотерапия представляет собой более эффективное лечение, чем цитостатическая химиотерапия у специально отобранных постменопаузальных пациенток с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов (люминальный А подтип РМЖ).

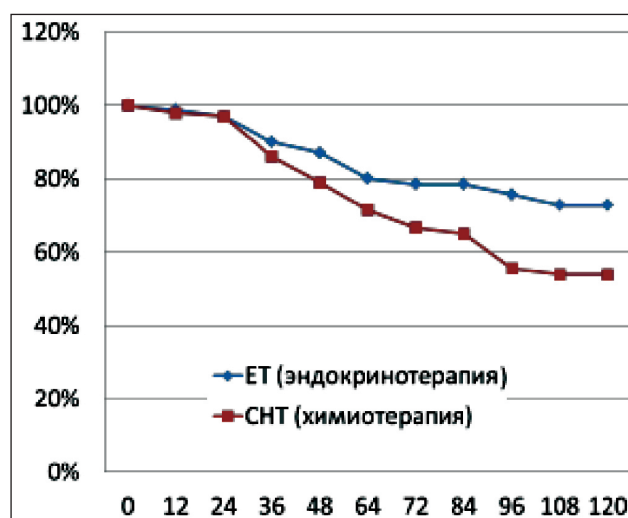


Рис. 1. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) у пациенток с люминальным А РМЖ, получавших неоадъювантную эндокринотерапию, в сравнении с получавшими химиотерапию ($p=0,062$) [Kaplan – Meyer]

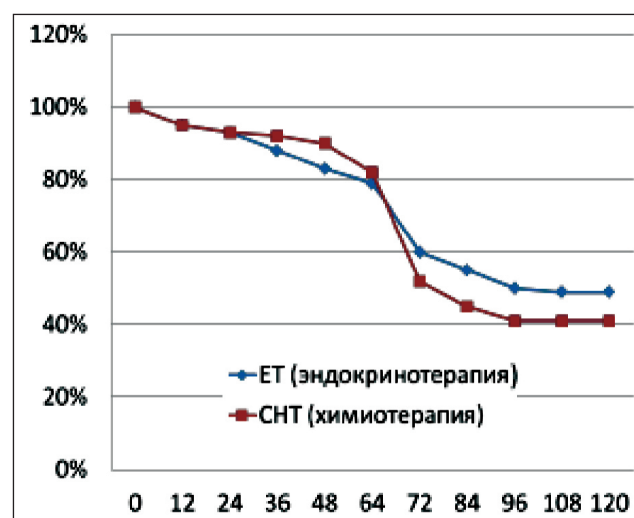


Рис. 2. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) у пациенток с люминальным В РМЖ, получавших неоадъювантную эндокринотерапию, в сравнении с получавшими химиотерапию ($p>0,05$) [Kaplan – Meyer]

Таблица 4

Общий ответ на лечение в клиническом испытании «Эверолимус + летрозол против одного летрозола»

Ответ на лечение	Эверолимус + летрозол (n=32)	Один летрозол (n=30)
	Клинический ответ (пальпация)	
Полный ответ (CR)	13 %	9 %
Частичный ответ (PR)	55 %	50 %
Не было изменений (стабилизация)	24,6 %	29,5 %
Прогрессирование	4,3 %	9,8 %
Не оценен	2,9 %	1,5 %
Общий объективный ответ (CR+PR)	68 %	59 %

Примечание: $p=0,0616$.

Вместо обсуждения.

Перспективы будущего применения неоадъювантной эндокринотерапии

Принципиальные направления неоадъювантной эндокринотерапии будут основаны, как и прежде, на заимствовании новых лечебных подходов при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ). К сожалению, реальные данные показывают, что большинство пациентов с ER+ мРМЖ по-прежнему получают химиотерапию в качестве лечения, несмотря на более низкую эффективность.

Еще на втором форуме ESO/ESMO (2014) были определены и опубликованы данные по гормонорезистентности [8]. Тем не менее в срочном порядке необходимо определить новые предиктивные факторы для четкой идентификации пациентов, у которых опухоли имеют первичную резистентность к гормонотерапии, что приводит к возникновению ранних рецидивов и быстрому прогрессированию процесса примерно у 20–25 % пациентов с люминальным РМЖ, получавших эндокринотерапию [11]. Возможные причины могут включать как потерю ER [12], так и мутации ER [13].

Важнейшим достижением в лечении люминального распространенного РМЖ за последние 2 года, несомненно, стало введение нового класса агентов, ингибиторов CDK4/6, в сочетании с гормонотерапией.

Эффективность ингибитора CDK4/6 палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве терапии 1-й линии оценивали в рандомизированном исследовании II фазы PALOMA 1 [9], которое показало значительную 10-месячную пользу в отношении выживаемости без прогрессирования (БПВ) в сочетании с благоприятным профилем нежелательных явлений (основным проявлением токсичности была нейтропения). Исходя из этих результатов, FDA предоставило ускоренное одобрение, в результате чего препарат стал доступен в США и в РФ. В 2016 г. на ASCO было представлено исследование III фазы PALOMA 2 и подтверждено 10-месячное преимущество БПВ, причем основными проявлениями токсичности являются гематологические (в основном нейтропения) и усталость

[9]. С учетом этих результатов первоначальное заявление, разработанное на ABC3, было изменено и проведено повторное голосование по электронной почте, рассматривая этот вариант лечения как один из предпочтительных, если есть такая возможность. Совсем недавно (сентябрь 2016 г.) ЕМА также начала процесс одобрения палбоциклиба. Тем не менее в ряде стран его одобрения/возмещения (компенсации) еще не принято, и вопрос о стоимости имеет решающее значение для применения в клинической практике, как и для многих таргетных антиHER-2 препаратов.

После 1-й линии эндокринной терапии добавление палбоциклиба к фулвестранту приводит к значительному, хотя и более низкому 5-месячному увеличению БПВ в исследовании III фазы PALOMA-3. При оценке качества жизни было продемонстрировано как улучшение в общей популяции, так и отсроченное ухудшение этого важного показателя в связи с усилением болевого синдрома в группе палбоциклиба [13]. Важно отметить, что в исследовании PALOMA-3 рандомизированы пациентки как в постменопаузе, так и в пре/перименопаузе (в сочетании с подавлением функции яичников), что позволяет оценить эффективность препарата в группе РМЖ, которая обычно исключается из исследований по гормонотерапии. Другой возможной терапией является комбинация эндокринной терапии с ингибитором mTOR – эверолимусом. Эта комбинация показала преимущество БПВ примерно на 6 мес без существенного увеличения общей выживаемости (ОВ) и с выраженной токсичностью [14]. Однако, как и с многими другими агентами, по мере того, как увеличивается опыт использования эверолимуса и возможности по контролю за нежелательными явлениями, его клиническое применение становится проще.

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR + RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68 % у пациенток группы «эверолимус» и 59 % в «плацебо» (при расчетах по одностороннему тесту one-side, X , $p=0,0616$ (табл. 4). Полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13 % больных группы «эверолимус» и 9 % больных

в «плацебо»: частичные ответы (PR) отмечались у 55 % пациентов в группе «эверолимус» и у 50 % пациентов группы «плацебо» [15] (табл. 4).

Показатели объективного ответа, определяемые с помощью ультразвука, равнялись 58 % и 47 % в группе «эверолимус» и группе «плацебо» соответственно. Эти отличия также были статистически значимыми (односторонний тест one-side X тест, $p=0,0352$). Таким образом, комбинированное неoadъювантное лечение, включающее ингибитор mTOR эверолимус и ингибитор ароматазы летрозол, увеличивает частоту объективных ответов опухоли на лечение у большего числа больных, чем стандартное лечение одним летрозолом.

В настоящее время, несмотря на интенсив-

но проводимые исследования, не существует предиктивного биомаркера, кроме статуса рецепторов гормонов, для выявления пациентов, которые получают наибольшую пользу от лечения ингибиторами m-TOR или CDK4/6. Исследования должны продолжаться. Кроме того, нет данных об оптимальной последовательности отдельных эндокринных агентов и комбинаций с таргетными препаратами, поэтому эта область является приоритетом клинических исследований. Крайне важно продолжать сбор данных после прогрессирования, чтобы лучше оценить эффективность каждой группы препаратов, когда они назначаются последовательно (например, ингибиторы CDK4/6 после ингибиторов m-TOR и наоборот).

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяхов А.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Рекомендации по лечению рака молочной железы. М.: Мегapolis, 2017. 168
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Ermin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., Dugan M., Borgs M.; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001 Nov; 12 (11): 1527–32.
4. Ellis M.J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombart-Cussac A., Jánicke F., Miller W.R., Evans D.B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15; 19 (18): 3808–16. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3808.
5. Smith I.E., Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res.* 2003; 82: S6.
6. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007, 110 (2): 244–254.
7. Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Petrenko O.L., Komyahov A.V., Paltuev R.M., Matzko D. P198 Prognostic values of breast cancer subtypes : from phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy. *The Breast.* 2015; 24: S92.
8. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., Andre F., Cardoso M.J. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced Breast Cancer (ABC2). *Simultaneous And Annals of Oncology.* 2014; 25: 1871–1888.
9. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16 (1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
10. Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373 (17): 1672–3. doi: 10.1056/NEJMc1510345.
11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S.A., Gelmon K.A., Gauthier E.R. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ERb/HER2e advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34. Abstr 507.
12. Weigel R.J., de Coninck E.C. Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Aug 1; 53 (15): 3472–4.
13. Friibbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C.H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J.M., Johnston S.R., Turner N.C. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061
14. Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C.H., Loibl S. Quality of life with palbociclib plus full-vestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun; 27 (6): 1047–54. doi: 10.1093/annonc/mdw139.
15. Bachelot T., Bourcier C., Cropet C., Ray-Coquard I., Ferrero J.M., Freyer G., Abadie-Lacourtoisie S., Eymard J.C., Debled M., Spaëth D., Legouffe E., Allouache D., El Kouri C., Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1; 30 (22): 2718–24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708.

Поступила 27.02.18
Принята в печать 1.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семиглазов Владимир Федорович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vsemiglazov@mail.ru. SPIN-код: 3874-9539, AuthorID (РИНЦ): 105032.

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemiglazov@mail.ru. SPIN-код: 6786-9577. AuthorID (РИНЦ): 432949.

Дашян Гарик Альбертович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dgarik@mail.ru. SPIN-код: 6989-7148. AuthorID (РИНЦ): 308821.
Криворотко Петр Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. SPIN-код: 2448-7506. AuthorID (РИНЦ): 356650.

Иванов Вадим Геннадьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doctorivanov2402@gmail.com. SPIN-код: 3836-1780. AuthorID (РИНЦ): 329449.

Жильцова Елена Константиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ziltsova@yandex.ru. SPIN-код: 3045-1704. AuthorID (РИНЦ): 321963.

Палтеев Руслан Маликович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: paltuev@mail.com. SPIN-код: 9963-3032. AuthorID (РИНЦ): 854871.

Берштейн Лев Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения онкоэндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: levmb@endocrin.spb.com. SPIN-код: 2265-6757. AuthorID (РИНЦ): 79406.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: tsemiglazova@mail.ru. SPIN-код: 9773-3759. AuthorID (РИНЦ): 751829.

Ерещенко Сергей Сергеевич, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.ereschenko@gmail.com. SPIN-код: 5957-9137. AuthorID (РИНЦ): 946143.

Клименко Вероника Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: veronika30081987@mail.ru

Аполлонова Вера Сергеевна, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vsapollonova@mail.com

Комяхов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: komyahov@yandex.ru. SPIN-код: 8286-4406. AuthorID (РИНЦ): 890949.

Бессонов Александр Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.bessonov@gmail.com. SPIN-код: 3553-4670. AuthorID (РИНЦ): 972268.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR PATIENTS WITH ESTROGEN-RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, P.V. Krivorotko, V.G. Ivanov, E.K. Zhiltsova, R.M. Paltuev, L.M. Bershtein, T.Yu. Semiglazova, S.S. Yerechshenko, V.V. Klimenko, V.S. Apollonova, A.V. Komyahov, A.A. Bessonov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Str., Pesochnyi village, 197758-Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Abstract

More than 70 % of patients with breast cancer have estrogen-receptor-positive tumors (ER+) and are considered hormone-sensitive. That is why a vast majority of patients with early operable tumors receive adjuvant endocrine therapy. Patients with metastatic ER+ breast cancer also receive hormone therapy as

first-line treatment. Patients with ER+/PR+ locally advanced breast cancer including potentially operable cases (cT2N1, cT3N0M0) are still a subject to neoadjuvant chemotherapy in most of the oncology centers in Russia and worldwide. More than 10 years ago, several trials evaluating the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy were conducted in the Petrov Research Institute of Oncology (aromatase inhibitors vs tamoxifen, neoadjuvant endocrine therapy vs neoadjuvant chemotherapy, etc.) The primary endpoint was the evaluation of pathologic complete/partial response to therapy and the frequency of breast-conserving surgeries following neoadjuvant treatment. We now represent 10-year long-term follow-up data on comparison of neoadjuvant chemotherapy with neoadjuvant endocrine therapy after retrospective determination of IHC-phenotypes of 239 patients with ER+ breast cancer. The study results show tendency to better 10-year disease-free survival in patients with luminal-A breast cancer who received endocrine therapy compared to neoadjuvant chemotherapy (72.8 % vs 53.9 %, respectively, $p=0.062$) There were no statistically significant differences in DFS rates among patients with the luminal B breast cancer subtype (41 % vs 40 %) The discovery of biomarkers of potential resistance to endocrine therapy (cyclin-dependant kinase activity [cdk 4/6], estrogen-receptor mutation [ESR1], mTOR signaling pathway activity, co-expression of the ER and HER2neu [ER+/HER2neu3+]) and ways to inhibit the activity of the resistance pathways (palbociclib, everolimus, etc.) have expanded the armamentarium of endocrine-therapy for not only metastatic and locally-advanced but also operable cases of ER+ breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy, ER+ breast cancer, hormone-dependent tumors.

REFERENCES

1. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Nikolaev K.S., Komyakhov A.V., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Palutov R.M. Practical recommendations for the treatment of breast cancer. Moscow: Megapolis. 2017. 168. [in Russian]
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Ermin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., Dugan M., Borgs M.; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001 Nov; 12 (11): 1527–32.
4. Ellis M.J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombart-Cussac A., Jänicke F., Miller W.R., Evans D.B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15; 19 (18): 3808–16. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3808.
5. Smith I.E., Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res.* 2003; 82: S6.
6. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007; 110 (2): 244–254.
7. Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Petrenko O.L., Komyakhov A.V., Palutov R.M., Matzko D. P198 Prognostic values of breast cancer subtypes : from phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy. *The Breast*, 2015; 24: S92.
8. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., Andre F., Cardoso M.J. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast Cancer (ABC2). *Simultaneous And Annals of Oncology.* 2014; 25: 1871–1888.
9. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib on combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16 (1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
10. Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373 (17): 1672–3. doi: 10.1056/NEJMc1510345.
11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S.A., Gelmon K.A., Gauthier E.R. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ERb/HER2e advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34. Abstr 507.
12. Weigel R.J., de Coninck E.C. Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Aug 1; 53 (15): 3472–4.
13. Friibbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C.H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J.M., Johnston S.R., Turner N.C. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061
14. Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C.H., Loibl S. Quality of life with palbociclib plus full-vestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun; 27 (6): 1047–54. doi: 10.1093/annonc/mdw139.
15. Bachelot T., Bourgier C., Cropet C., Ray-Coquard I., Ferrero J.M., Frey G., Abadie-Lacourtois S., Eymard J.C., Debled M., Spaëth D., Legouffe E., Allouache D., El Kouri C., Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1; 30 (22): 2718–24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708.

Received 27.02.18

Accepted 1.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir F. Semiglazov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: vsemiglazov@mail.ru.
Vladislav V. Semiglazov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: ssemiglazov@mail.ru.
Garik A. Dashyan, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dgarik@mail.ru.
Petr V. Krivorotko, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dr.krivorotko@mail.ru.

Vadim G. Ivanov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: doctorivanov2402@gmail.com.

Elena K. Zhiltsova, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: ziltsova@yandex.ru.

Ruslan M. Paltuev, MD, PhD, Senior Fellow, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: paltuev@mail.com.

Lev M. Bershtein, MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Laboratory of Endocrine Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: levmb@endocrin.spb.com.

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, DSc, Head of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: tsemiglazova@mail.ru.

Sergey S. Yerechshenko, MD, Postgraduate, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: dr.ereschenko@gmail.com.

Veronika V. Klimenko, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: veronika30081987@mail.ru

Vera S. Apollonova, MD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: vsapollonova@mail.com

Alexander V. Komyahov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: komyahov@yandex.ru.

Alexander A. Bessonov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dr.bessonov@gmail.com

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest