

*Р.В. Орлова^{1, 2}, Э.Э. Топузов^{2, 3}, П.В. Криворотько^{3, 4}, А.А. Вахитова^{1, 2},
М.И. Глузман^{1, 2}, Л.Д. Осидзе²*

Промежуточные результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования VOG-01: «Оценка эффективности неоадьювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных с ER+HER2- раком молочной железы»

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра онкологии медицинского факультета

² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

³ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

На сегодняшний день стандартом неоадьювантного лечения HER2-негативного рака молочной железы остается химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов, как при люминальных, так и тройном негативном подтипе опухолей. Целью данной работы стало научное обоснование применения комбинированной гормонотерапии на предоперационном этапе лечения пременопаузальных больных с ER+HER2- раком молочной железы. Проанализировав научные данные, представленные в электронных базах данных (PubMed, MEDLINE, BMS), а также изучив активные клинические исследования на портале ClinicalTrials.gov, мы сделали вывод, что большинство исследований, где применялась гормонотерапия в предоперационном режиме, проведены на популяции постменопаузальных больных. В связи с этим инициировано рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью изучения эффективности и безопасности нового метода предоперационного лечения у пременопаузальных женщин с ER+HER2- РМЖ, предварительные результаты которого будут доложены в данной статье.

В настоящий момент в исследование включено 28 пациентов, из них проанализировано 13 больных, получивших неоадьювантный и хирургический этап комплексного лечения. Исследование продолжается.

Ключевые слова: ER+HER2-рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная гормонотерапия, CDK4/6- ингибиторы, пременопаузальные больные

Введение

Гормонопозитивный (ЭР+, ER+, люминальный) подтип рака молочной железы (РМЖ) —

самый распространенный вариант среди злокачественных опухолей данной локализации. Согласно литературным данным, его частота составляет порядка 70% от всех опухолей молочной железы [1].

С начала 1970-х годов неоадьювантная химиотерапия использовалась для уменьшения стадии местно-распространенного злокачественного процесса, чтобы перевести его из статуса неоперабельного в операбельный [2]. В последние годы неоадьювантная химиотерапия все шире используется и при первично-операбельном (раннем) раке молочной железы из-за ряда преимуществ, таких как повышение показателей органосохраняющей терапии, получении информации о химиочувствительности опухоли in-vivo, которая дает возможность смены терапии при недостаточном ответе [3, 4].

В ряде исследований было продемонстрировано, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR — pathologic Complete Response) улучшает общую выживаемость (ОВ) [3, 5]. Однако, стоит отметить, что данная тенденция затрагивает прежде всего трижды-негативный и HER2-позитивный подтипы, в то время как при гормоноположительных опухолях влияние pCR на показатели выживаемости остается дискуссионным. Вероятно, это можно объяснить тем, что pCR — это достаточно редкое событие при люминальных формах РМЖ.

То, что РМЖ — это неоднородная группа заболеваний, стало очевидным для клиницистов еще задолго до появления суррогатных маркеров (рецепторов к эстрогену и прогестерону, HER2-neu, Ki-67). Тогда онкологи апеллировали лишь эмпирическими данными на основании «естественной истории роста» и метастазирования опухоли. С появлением иммуногистохимических маркеров появилось четкое понимание

о гетерогенности РМЖ. На сегодняшний день так же существуют мультигенные сигнатуры, с помощью которых более достоверно можно разделить люминальные формы РМЖ на А и Б подтипы. К сожалению, на территории Российской Федерации в настоящее время они не доступны.

На сегодняшний день терапия РМЖ крайне разнообразна в зависимости от биологического подтипа. Однако, эта тенденция затрагивает прежде всего метастатические формы заболевания. В то же время при местнораспространенном процессе, к сожалению, это наблюдается не при всех вариантах. В частности, неоадьювантное лечение люминального РМЖ так же как при трижды-негативном (ТНРМЖ) подтипе основано на проведении химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Ни у кого не вызывает сомнений, что это две большие группы РМЖ с абсолютно разным клиническим течением, прогнозом, патогенезом развития злокачественного процесса. Вероятно, и их лечение должно быть более разнообразным и патогенетически обоснованным.

В пользу данного предположения свидетельствуют и различия в результатах многочисленных исследований по проведению НАХТ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии ЭР. Например, в исследовании ECTO pCR после НАХТ наблюдался у 45% женщин с ЭР-негативными опухолями против 10,4% в группе больных с ЭР-положительными опухолями [6].

Группой ученых из Гарварда был опубликован мета-анализ, суммарно включивший 27 894 пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) при РМЖ. Целью для авторов было изучение представленных исследований, чтобы установить потенциальную связь между pCR и бессобытийной (БСВ) и общей выживаемостью с тщательным учетом подтипа опухоли [7]. В результате, пациенты с pCR после НАХТ имели значительно лучшую БСВ (HR 0,31, 95% PI: 0,24–0,39), особенно для тройного негативного РМЖ (HR 0,18, 95% PI: 0,10–0,31) и HER2-позитивного (HR 0,32, 95% PI: 0,21)–0,47). Так же pCR после НАХТ был связан с улучшением общей выживаемости (HR 0,22, 95% PI: 0,15–0,30). Связь pCR с улучшением БСВ была одинаковой у пациентов, как получавших последующую адьювантную химиотерапию (HR 0,36, 95% PI: 0,19–0,67), так и у пациентов без адьювантной химиотерапии (HR 0,36, 95% PI: 0,27–0,54). Однако, среди пациентов с ЭР-положительными опухолями не было статистически значимых различий в показателях выживаемости в зависимости от достижения полного патоморфологического ответа: у пациентов с достигнутым pCR 5-летняя БСВ составила 86% (95% PI: 74–94%), а ОВ 98% (95% PI: 86%–

100%); при этом у пациентов без pCR 5-летняя БСВ составила 88% (95% PI: 75%–100%), а ОВ 82% (95% PI: 3%–97%).

Таким образом, достижение pCR после НАХТ связано со значительно лучшими показателями БСВ и ОВ, особенно при тройном негативном и HER2+ РМЖ, но, скорее всего, не при люминальных подтипах. Аналогичные исходы при проведении адьювантной химиотерапии или отказе от нее у пациентов, достигших pCR, вероятно, отражают биологию опухоли и системный клиренс микрометастатического заболевания, подчеркивая потенциал стратегий эскалации/деэскалации в условиях адьювантной терапии, основанных на неоадьювантном ответе.

Очевидной причиной низкой частоты выраженных ответов на фоне НАХТ при люминальном РМЖ без гиперэкспрессии HER-2neu является, как правило, невысокий уровень пролиферации клеток и низкий/средний уровень злокачественности опухоли. Также немаловажную роль играет и патогенез заболевания [7].

Было опубликовано несколько крупных мета-анализов, которые показали, что химиоиндуцированная аменорея (ХИА) после адьювантной терапии люминального РМЖ у молодых женщин сопряжена с достоверно лучшим прогнозом в отношении безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В частности, ученые Китая в своей работе продемонстрировали, что ХИА ассоциируется с улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,61–0,74; $p<0,001$) и общей выживаемости (ОВ; ОР=0,60; 95% ДИ: 0,50–0,72; $p<0,001$). При анализе подгрупп обнаружено, что ХИА влияет на ВБП (ОР=0,73; 95% ДИ: 0,61–0,88; $p=0,001$) у пациентов с ЭР-положительными опухолями; но не влияет на ВБП при ЭР-негативных опухолях: ОР=0,97; 95% ДИ: 0,66–1,41; $p=0,858$). Пациентки с ХИА достигли значительно лучшего прогноза, чем пациентки с сохранной менструальной функцией, независимо от статуса регионарных лимфоузлов, режима химиотерапии или адьювантной эндокринной терапии [8].

Этот факт позволяет сделать предположение, что при ЭР-экспрессирующих опухолях молочной железы эффективность химиотерапии может быть обусловлена не только цитотоксическим эффектом, но и антиэстрогеновым за счет блокирования функции яичников, тем самым приводя к химической кастрации. К сожалению, этот процесс зачастую необратим, что крайне нежелательно в группе молодых женщин, которые, возможно, еще планируют реализацию детородной функции после радикального курса лечения РМЖ.

К настоящему моменту наука шагнула далеко вперед и в арсенале онкологов появляется все

больше современных препаратов, что позволяет нам говорить не только об эффективности лечения, но и о качестве жизни. Таким образом, принимая во внимание невысокую эффективность и токсичность НАХТ, патогенез развития люминального РМЖ, необходимы новые подходы к предоперационному лечению данной нозологии. С учетом наличия гиперэкспрессии ЭР разумно предположение об эффективности неoadъювантной гормонотерапии (НАГТ) этой категории больных.

Научное обоснование неoadъювантной гормонотерапии при люминальном РМЖ. Обзор клинических исследований. Мы изучили имеющиеся публикации в нескольких электронных базах данных (PubMed, MEDLINE, BMS), а также провели поиск активных клинических исследований на сайте ClinicalTrials.gov. Проанализировав имеющиеся данные, стоит отметить, что большинство исследований на тему НАГТ были проведены среди популяции женщин, находящихся в менопаузе [7–8]. Это послужило обоснованием включению гормонотерапии в современные рекомендации как вариант возможного неoadъювантного лечения для данной группы больных.

В частности, одним из первых исследований, сравнивающих НАГТ у больных в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ со стандартной химиотерапией, стало отечественное исследование, проведенное исследователями из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [9]. Авторы продемонстрировали, что частота объективного ответа (ЧОО) при гормонотерапии была сопоставима с таковой при химиотерапии — 65,5 и 63,6% соответственно ($p > 0,5$). При этом не было выявлено значимой разницы в показателях 5-летней БРВ между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118, получавшими химиотерапию: 71,0 и 67,7% ($p > 0,5$). Также не было различий между гормоно- и химиотерапией в отношении частоты локорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2 и 7,6%, $p = 0,99$; 14,8 и 15,2%, $p = 0,83$ соответственно).

Эффективность комбинированной гормонотерапии среди менопаузальных женщин была продемонстрирована в рандомизированном, параллельном, не сравнительном исследовании II фазы NeoPAL (NCT02400567) [12]. 106 пациентов с ЭР-положительным, HER2-отрицательным РМЖ II–III стадии, не являющиеся кандидатами на органосохранную операцию, были случайным образом распределены в одну из групп: на летрозол и палбоциклиб в течение 19 нед или 3 цикла НАХТ по схеме FEC с последующими 3 циклами доцетаксел. Первичной конечной

точкой была частота полных и выраженных патоморфологических регрессий (показатель RCB 0–I — Residual Cancer Burden). Вторичные конечные точки включали клинический ответ, динамика Ki67 и переносимость. RCB 0–I наблюдался у четырех и восьми пациентов в группах LETPAL [7,7% (95% ДИ 0,4–14,9)] и химиотерапии [15,7% (95% ДИ 5,7–25,7)] соответственно. Частота патологического полного ответа составила 3,8% и 5,9%. Клинический ответ (75%) и частота органосохраняющих операций (69%) были одинаковыми в обеих группах. Предоперационный эндокринный прогностический индекс 0 баллов (выживаемость, специфичная для РМЖ) наблюдался у 17,6 и 8,0% пациентов в LETPAL и химиотерапии соответственно. Профиль безопасности был ожидаемо лучше в группе экспериментального лечения по сравнению со стандартной химиотерапией: 2 против 17 серьезных нежелательных явлений (включая 11 серьезных НЯ 4 степени в группе химиотерапии).

Было проведено молекулярно-генетическое тестирование опухолей на основе мультигенной панели Prosigna®. Популяция пациентов включала ранний Люминальный А N+ или Люминальный Б РМЖ с высоким риском рецидива согласно шкале Prosigna (средний балл ROR 70–73). 44% пациентов в группе LETPAL получали после операции адъювантную химиотерапию.

Основные выводы, сделанные авторами: частота выраженного патологического ответа при НАГТ существенно не отличается от химиотерапии: 7,6% RCB 0–I для LETPAL по сравнению с 15,7% для химиотерапии; частота отсутствия патоморфологического ответа даже несколько выше в группе химиотерапии: 47,1 RCBIII против 40,4%; частота клинических ответов и частота органосохраняющих операций была сопоставима в обеих группах; отмечена эквивалентная 3-летняя безрецидивная выживаемость; исследование недостаточно мощное для окончательных выводов, но убедительно свидетельствует о том, что такой предоперационный подход без применения химиотерапии для люминальных подтипов РМЖ заслуживает дальнейшего изучения.

Результаты первого проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности НАГТ в группе пременопаузальных больных с ЭР+ HER2-отрицательным РМЖ были опубликованы относительно недавно, в 2020 г. [13]. Пациенты были распределены в одну из групп: либо для получения 24-недельного курса НАХТ, либо НАГТ (гозерелин+тамоксифен). Основная цель была доказать не меньшую эффективность экспериментальной гормонотерапии по сравнению с НАХТ. Объективный ответ оценивался с помощью МРТ молочных желез.

Вторичными конечными точками были частота pCR, динамика Ki-67, частота органосохраняющих операций и качество жизни. В общей сложности в исследование были включены 187 пациенток, из которых в группе химиотерапии были 95 женщин, в группе гормонотерапии — 92. В группе НАХТ у большего количества пациенток был достигнут полный или частичный ответ по сравнению с группой НАГТ (83,7 против 52,9%, 95% ДИ: 17,6–44,0, $p < 0,001$). У 3 пациенток на фоне химиотерапии был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR) опухоли, в то время как при гормонотерапии pCR был в одном случае ($p < 0,005$). Не было различий в частоте конверсии объема оперативных вмешательств от мастэктомии до органосохраняющих вариантов (13,8% для НАХТ против 11,5% для НАГТ; $p = 0,531$) и изменения Ki-67 ($p = 0,114$). Частота нежелательных явлений ожидаемо была выше в группе НАХТ: 19 пациентов имели нежелательные явления 3-й степени или выше, в то время как в группе НАГТ выраженных побочных эффектов отмечено не было. Исследователи сделали вывод, что в общей популяции ЭР+ HER2- РМЖ стандартная НАХТ приводит к лучшим результатам по сравнению с гормонотерапией (гозерилин+тамоксифен) в предоперационном режиме. Тем не менее авторы рассматривают применение НАГТ при люминальных РМЖ с низкой пролиферативной активностью, G1-2, а также при больших опухолях или анатомических особенностях, при которых органосохраняющая операция не осуществима в принципе. Потому что частота органосохраняющих операций была одинаковой в обеих группах, не наблюдалось различий в динамике Ki-67 и гор-

монотерапия переносилась существенно лучше, чем стандартная химиотерапия.

Также авторы рекомендуют выполнять мультигенный анализ (например, Oncotype DX или MammaPrint) до начала НАГТ, чтобы выяснить, необходима ли химиотерапия для конкретной пациентки [14].

Обращает на себя внимание открытое исследование NSABP FB-13 II фазы, посвященное изучению биологического и клинического эффекта НАГТ летрозолом, палбоциклибом и аналогом гонадотропин-рилизинг гормона у пациенток в пременопаузе с ЭР+ HER2- ранним инвазивным РМЖ. Пациентки будут получать летрозол 2,5 мг и палбоциклиб 125 мг перорально ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла и гозерелин 3,6 мг подкожно в день 1 каждого 28-дневного цикла. На 6-й неделе исследуемой терапии пациенткам будет выполнена повторная биопсия: при значении Ki-67 менее 10% пациентки продолжат экспериментальное лечение в общей сложности 6 циклов, а при Ki-67 $\geq 10\%$ на 6-й неделе завершат НАГТ и начнут НАХТ или перейдут к операции по усмотрению лечащего врача [15, 16]. Результаты данного исследования пока не опубликованы.

Инициативное исследование. Учитывая недостаточную изученность вопроса НАГТ молодых женщин, а также ограниченное количество исследований на эту тему, нами было инициировано проспективное рандомизированное контролируемое исследование, где применяется наиболее эффективная на сегодняшний день опция комбинированной гормонотерапии: агонист гонадотропин-рилизинг гормона+«чистый» антиэстроген (фулвестрант)+CDK4/6 ингибитор.

Дизайн исследования



Схема 1. Рандомизированное контролируемое исследование: «Оценка эффективности неoadъювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных ER+/HER2- раком молочной железы»

Проект реализуется на базе Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. В настоящее время получено заключение локального этического комитета о разрешении проведения данного исследования, ведется активное включение больных. Исследование зарегистрировано на международном портале ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04753177) [17].

Дизайн исследования представлен на схеме 1. Для включения пациентов в исследование и однородности распределения в обеих группах предполагается проведение блочной рандомизации с переменным блоком.

Целью нашего исследования стало выявление принципиально нового метода предоперационного лекарственного лечения РМЖ для возможности персонализированного подхода с учетом биологического подтипа опухоли. Команда исследователей ожидает от реализации проекта получение подтверждения целесообразности применения комбинированной гормонотерапии у молодых женщин с люминальными подтипами РМЖ в неоадьювантном режиме, определение параметров, предсказывающих чувствительность к предоперационной гормонотерапии.

Согласно протоколу исследования, оценка эффективности лечения проводится каждые 8 нед с помощью контрастной маммографии и УЗИ молочных желез и аксиллярных лимфоузлов. Дополнительными методами визуализации первичной опухоли являются МРТ молочных желез и маммолимфосцинтиграфия.

В группе НАГТ дополнительно проводится промежуточная трепан-биопсия опухоли и оценка уровня Ki-67 на 6-й неделе лечения. В отсутствие снижения или роста уровня Ki-67 и при прогрессировании процесса по результатам УЗИ/маммографии на фоне экспериментального лечения рекомендован переход к стандартному химиотерапевтическому лечению с включением антрациклинов и таксанов или к оперативному этапу лечения на усмотрение лечащего врача и пациента.

Всем пациенткам с целью подтверждения пременопаузального статуса проводится биохимический анализ крови для определения уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола до начала неоадьювантного лечения, на фоне него и после завершения. При недостаточной овариальной супрессии рекомендовано завершение НАГТ и переход к стандартным методам лечения или удаление яичников и продолжение НАГТ (если предполагается овариальная супрессия в адьювантном режиме и не планируется реализация репродуктивной функции).

С целью оценки качества жизни на фоне проводимого лечения пациентки проходят анкетирование по опроснику EORTC QLQ-C30 для оценки качества жизни.

Гипотеза исследования: НАГТ в комбинации с таргетной терапией пременопаузальных женщин с люминальным HER2-отрицательным РМЖ приводит к результатам не хуже, чем НАХТ, но с меньшей токсичностью.

Первичная конечная точка исследования:

– Частота объективного ответа (ЧОО).

Вторичные конечные точки:

– Частота полного и выраженного патоморфологического ответа (класс RCB 0–I).

– Снижение уровня Ki67.

– Частота органосохранных операций.

– Качество жизни.

В дальнейшем запланирована оценка отдаленных результатов показателей выживаемости: 3-и 5-летней **безрецидивной выживаемости**.

При выраженном (RCB I) и полном (RCB 0) патоморфологическом ответе на фоне НАГТ предусмотрен отказ от проведения адьювантной химиотерапии (при согласии пациента).

На сегодняшний день в исследование включены 28 пациенток, из которых 14 в группе НАХТ и 14 — в группе комбинированной гормонотерапии. На момент написания данной статьи завершили неоадьювантное лечение и прошли оперативный этап лечения 6 пациенток из группы стандартного лечения и 7 пациенток из группы НАГТ.

Суммарно в обеих группах 15 пациенток продолжают лечение, в данный анализ они не вошли. В табл. 1 представлены основные клинико-морфологические характеристики включенных в исследование больных. Все пациентки молодого возраста: в группе НАХТ средний возраст составил 45 лет, в группе НАГТ 46 лет. В исследование были включены женщины только в биохимически подтвержденной пременопаузе. Большинство опухолей в обеих группах относились к люминальному В подтипу, однако, среднее значение индекса пролиферации клеток не было высоким: 27% в группе НАХТ и 28% в группе НАГТ.

Завершившими неоадьювантное лечение пациентами считались те, которые получили как минимум 6 циклов в группе НАХТ (16 нед терапии) и 4 цикла в группе НАГТ (16 нед терапии). Проведение оперативного этапа лечения предполагалось не ранее чем через 3 нед от последнего цикла НАХТ или последнего дня приема CDK4/6-ингибитора в группе НАГТ. Объективный ответ оценивался по следующим критериям: 1) частичный ответ (уменьшение опухолевого узла более чем на 20%); 2) прогрессирование (увеличение опухолевого узла); 3) стабилизация (размер опухолевого узла без изменений или уменьшение менее чем на 20%). Результаты предварительного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных с ER+/HER2- раком молочной железы

Группа лечения	НАХТ	НАГТ
Количество пациентов, N	14	14
Средний возраст, лет	45	46
ЭР+, N (%)	14 (100%)	14 (100%)
ПР+, N (%)	14 (100%)	14 (100%)
ЭР, Allred score среднее (баллы)	7,8 баллов	8 баллов
ПР, Allred score среднее (баллы)	6,4 баллов	7,6 баллов
Люминальный А (Ki67 ≤20%), N	4	3
Люминальный В (Ki67 >20%), N	10	11
Ki67 среднее (%)	27 %	28%
G1	3	1
G2	10	12
G3	1	0
Протоковый РМЖ	12	13
Дольковый РМЖ	2	1
cT1c	2	1
cT2	10	12
cT3	0	0
cT4b	2	1
cN0	2	1
cN1	12	11
cN2	0	0

Таблица 2. Промежуточные результаты лечения у больных с ER+/HER2- раком молочной железы, завершивших неoadъювантное лечение

Группа лечения	НАХТ	НАГТ
Количество пациентов, N	6	7
НАХТ/НАГТ в полном объеме, N1	6	4
НАХТ/НАГТ 16 нед, N2	0	3
НАХТ/НАГТ менее 16 нед, N3	0	0
Частичный ответ	6	4
Стабилизация	0	3
Прогрессирование	0	0
Мастэктомия	1	2
Органосохранная операция	83%	71%
RCVIII	0	2
RCVII	4	3
RCVI	0	0
RCV0	2	0
pTis	1	0
pT0	1	0
pT1	3	4
pT2	1	3
pN0	5	3
pN1	1	3
pN2	0	1

Из шести пациентов в группе химиотерапии все прошли неoadъювантное лечение в полном объеме — 8 курсов, а также у всех пациентов был достигнут частичный ответ, что позволило пяти больным провести органосохраняющую операцию. В группе экспериментального лечения из семи пациентов четверо получили НАГТ в полном объеме — 6 циклов, у них зарегистрирован частичный ответ. Трое больных из семи получили НАГТ в объеме 4 циклов (16 нед лечения) и в связи с не достаточной эффективностью (только стабилизация процесса) неoadъювантное лечение у данной подгруппы было прервано и проведено оперативное лечение. Тем не менее частота органосохраняющих операций в группе гормонотерапии была высокой — 71%.

Выводы

Вопрос об объеме неoadъювантной терапии люминальных подтипов рака молочной железы, а также об используемых противоопухолевых агентах, остается дискуссионным. На сегодняшний день активно изучается метод комбинированной гормонотерапии у пациентов, достигших стойкой менопаузы. Однако, в группе пременопаузальных женщин аналогичных исследований не было представлено до настоящего времени. В связи с этим, проведение такого рода инициативного исследования целесообразно и своевременно. Безусловно, делать какие-либо выводы на основании предварительных результатов нашего исследования на данном этапе рано, учитывая малую выборку пациентов. Однако, даже на этом количестве больных отмечена тенденция к подтверждению гипотезы данного исследования, что неoadъювантная гормонотерапия не уступает по эффективности химиотерапии. При этом отмечена очевидная более низкая токсичность экспериментального лечения по сравнению с химиотерапией

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008:1634.
- Rubens R.D et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // Eur. J. Cancer. 1980;16(3):351–356.
- von Minckwitz G et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. 2013;31(29):3623–3630.
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2007(2), CD005002.

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W. et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF) // *J Clin Oncol.* 2005;23(16_suppl):513.
7. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis // *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–2848. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
8. Zhou Q, Yin W, Du Y et al. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: a meta-analysis of the literature // *Menopause.* 2015;22(10):1091–97. doi:10.1097/GME.0000000000000440
9. Matthew J. Ellis corresponding author and Cynthia Ma, Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial // *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl 1):33–43. doi:10.1007/s10549-007-9701-x
10. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial Randomized Controlled Trial // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):715–22. doi:10.1007/s00432-007-0343-5
11. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. и др. Неoadъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* 2012;2(2):6–11 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Manikhas AG et al. Neoadjuvant therapy for hormone-dependent breast cancer // *Zlokachestvennyye opukholi.* 2012;2(2):6–11 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2012-2-6-11
12. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer // *Ann Oncol.* 2018;29(12):2334–2340. doi:10.1093/annonc/mdy448. PMID: 30307466
13. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer // *Br J Cancer.* 2007;97(6):802–8. doi:10.1038/sj.bjc.6603947
14. Kim HJ, Noh WC, Lee ES et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2020;22:54. doi:10.1186/s13058-020-01288-5
15. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial *Clinical Trial // Lancet Oncol.* 2012;13(4):345–52. doi:10.1016/S1470-2045(11)70373-4
16. Biological and Clinical Effects of Palbociclib With Ovarian Suppression and Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer, *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03628066.*
17. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04753177.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04753177)

Поступила в редакцию 28.03.2022 г.

R.V. Orlova^{1,2}, E.E. Topuzov^{2,3}, P.V. Krivorotko^{3,4},
A.A. Vakhitova^{1,2}, M.I. Gluzman^{1,2}, L.D. Osidze²

Intermediate results of the prospective randomized controlled trial VOG-01: «Evaluation of the efficacy of neoadjuvant combined hormone therapy in premenopausal patients with ER+HER2- breast cancer»

¹ St Petersburg University, Russia

² City Clinical Oncological Dispensary, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

⁴ Petrov National Medical Cancer Research Centre, St Petersburg, Russia

To date, the standard of care for neoadjuvant treatment of HER2-negative breast cancer remains chemotherapy with the inclusion of anthracyclines and taxanes in both luminal and triple-negative tumor subtypes. The purpose of this article was to scientifically substantiate the use of combined hormone therapy at the preoperative treatment of premenopausal patients with ER+HER2- breast cancer. After analyzing the scientific data presented in scientific databases (PubMed, MEDLINE, BMS), as well as studying active clinical trials on the ClinicalTrials.gov, we concluded that most of the studies where hormone therapy was used in the preoperative regimen were conducted in the postmenopausal patient. In this regard, a randomized controlled clinical trial was initiated to study the efficacy and safety of a new method of preoperative treatment in premenopausal women with ER+HER2- breast cancer, the preliminary results of which will be reported in this article. Currently, the study included 28 patients, of which 13 patients were analyzed who received the neoadjuvant and surgical stages of complex treatment. The research is ongoing.

Key words: ER+HER2- breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant hormone therapy, CDK4/6 inhibitors, premenopausal patients

Сведения об авторах

Орлова Рашида Вахидовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, orlova_rashida@mail.ru

Топузов Эльдар Эскендерович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный врач СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 46, eltop@inbox.ru

Криворотько Петр Владимирович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, oncl@rion.spb.ru

Вахитова Альмира Альбердовна, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, alberdovna@mail.ru

Глузман Марк Игоревич, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий 12-м химиотерапевтическим отделением, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, lok2008@list.ru

Осидзе Лери Джемалович, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», врач-онколог, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 46, dlinniiparahod@gmail.com

Orlova Rashida, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg University, 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia, orlova_rashida@mail.ru

Topuzov Eldar, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgery named after V.A. Opperl of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of City Clinical Oncological Dispensary, 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia, eltop@inbox.ru

Krivorotko Petr, Dr. of Sci. (Med.), Professor in Department of Oncology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of the Breast Cancer Surgical Department, Head of the Oncology Department and Reconstructive Plastic Surgery, Leading Researcher in NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya Str., p. Pesochny, St. Petersburg, 174644, oncl@rion.spb.ru

Vakhitova Almira, Postgraduate Student, St Petersburg University, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist in City Clinical Oncological Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia, alberdovna@mail

Gluzman Mark, candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Saint-Petersburg «City Clinical Oncological Dispensary», Head of the 12th Chemotherapy Department, 56 Veteranov Avenue, St. Petersburg, 198255, lok2008@list.ru

Osidge Almira Leri, Oncologist in City Clinical Oncological Dispensary, 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia, dlinniiparahod@gmail.com