

В.Ф. Семиглазов

Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья включает анализ новейших разработок в области биологии рака молочной железы, недавние достижения в разделе профилактики и мультидисциплинарных мероприятий при этом заболевании: хирургия после неoadъювантной химиотерапии и анти HER2-терапия HER2-позитивного рака, неoadъювантная и адъювантная эндокринотерапия ER+ (люминального A) рака молочной железы. Основная задача (как и в случае St. Gallen и ESMO согласительных (консенсус) рекомендаций), состоит в том, чтобы помочь врачам улучшить лечебные воздействия у больных и их результаты.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная (предоперационная) и адъювантная терапия

Судя по программам двух главных международных конференций по раку молочной железы (PMЖ) [St. Gallen (15-17 марта 2015 г.) и San-Antonio (8-12 декабря 2015 г.)], проблема рака молочной железы интенсивно исследуется в мире по пяти основным направлениям: 1) первичная профилактика, 2) новые методы диагностики, 3) биологические подтипы PMЖ с акцентом на прогностическую и предиктивную пригодность, 4) усовершенствование метно-регионарного лечения в сторону органосохраняющего лечения, включая биопсию сигнальных лимфатических узлов, 5) неoadъювантное системное лечение в качестве модели ускоренного изучения новых лекарственных препаратов, а также с целью снижения стадии для выполнения органосохраняющего лечения.

Начатые 20 лет назад программы химиопрофилактики PMЖ у женщин высокого риска наметили лишь возможные подходы к первичной профилактике заболевания. Хотя пятилетний прием тамоксифена в два раза снижал частоту возникновения ER+ PMЖ (прогностически более благоприятного), не выявлено сокращения частоты ER-негативного PMЖ, определяющего в основном высокую смертность в популяции [23].

В этих условиях в Оксфордском Университете было предпринято исследование IBIS-II DCIS (при участии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), предусматривающее сравнение ингибито-

ра ароматазы анастрозола с тамоксифеном для профилактики местно-регионарного и контрлатерального рецидива у постменопаузальных женщин с дуктальной карциномой *in situ* (DCIS). Основная идея исследования заключается в том, чтобы оценить, обладают ли ингибиторы ароматазы более выраженным превентивным эффектом, чем антиэстрогены в «переходе» неинвазивной протоковой карциномы в инвазивный рак. В декабре 2015 г. результаты исследования были представлены на ежегодном Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио [20]. В исследование было включено 2980 пациентов после резекции ER+ дуктальной карциномы *in situ* (медиана периода наблюдения 7,2 года).

Была выявлена явная тенденция к сокращению частоты возникновения инвазивного рака (снижение на 20%) и, особенно, метакронного возникновения инвазивного рака противоположной молочной железы (снижение на 31%) в пользу анастрозола. Отмечена разница в побочных эффектах: мышечно-скелетные осложнения разной степени встретились у 64,1% женщин, принимавших анастрозол, против 54,5% женщин, принимавших тамоксифен ($p < 0,001$). Переломы костей также чаще (в 1,36 раза) встретились у принимавших анастрозол ($p=0,03$). Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легких наблюдались чаще у принимавших тамоксифен. Как и ожидалось, рак эндометрия и рак яичников чаще встречались в группе принимавших тамоксифен (у 16 из 1489 женщин, $p=0,004$).

Другие подходы к профилактике PMЖ: применение ралоксифена, витаминотерапия (вит D), борьба с ожирением, превентивная билатеральная мастэктомия и/или овариэктомия у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 остаются в фазе продолжающихся исследований.

Эффективность и качество работы онкологического учреждения должны базироваться на точной информации о заболевании и, главное, на сведениях об отдаленных результатах лечения. В России регулярно публикуются статистические данные об онкологической заболеваемости, смертности, распространенности и одногодичной летальности, основанные на обширной базе данных. Это важно для политики в области здравоохранения [1]. Но для каждого учреждения и для каждой локализации опухоли

еще важнее оценка эффективности и безопасности отдельных видов лечения на протяжении всей жизни пациентов. Это возможно только в условиях канцер-регистра, располагающего сведениями об исходных характеристиках пациента, опухоли, проведенного лечения с последующей ежегодной информацией о судьбе пациента (отсутствие или наличие рецидива заболевания, характер его лечения и исход). Именно такой канцер-регистр был создан несколько лет назад в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (отделение опухолей молочной железы) при активном участии к.м.н. Р.М. Палтуева. С 2000 по 2012 гг. в базе данных было зарегистрировано 5102 пациента с РМЖ. Создание регистра обеспечило успешное выполнение НИР, и также завершение кандидатских и докторских диссертаций (П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, А.Г. Манихас, Е.М. Бит-Сава, И.Д. Пеньков, А.Г. Васильев, Е.М. Ермоченкова, Д.Е. Щедрин, К.С. Николаев, О.Л. Петренко).

Второй важной вехой в этом направлении был ретроспективный пересмотр (совместно с отделом патоморфологии опухолей) иммуно-гистохимических заключений об уровне экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR), HER2, Ki67, позволивший идентифицировать различные биологические подтипы РМЖ: люминальный А, люминальный В (HER2- негативный), люминальный В (HER2- позитивный), HER2-сверхэкспрессирующий и трижды негативный.

Патогенетическое направление традиционно для отделения опухолей молочной железы. В 1975-1980 гг. нами было обосновано существование ряда патогенетических типов РМЖ, среди которых наиболее ясно выделились два типа: овариальный, отвечающий на антиэстрогены и овариэктомию, и надпочечниковый, отвечающий на адреналэктомию и ингибиторы ароматазы [17].

Анализ результатов лечения 1188 больных с ранними (операбельными) стадиями РМЖ показал, что наиболее высокая частота местно-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов наблюдается при HER2-позитивном (24%) и трижды негативном раке молочной железы (16%) [4,6-11]. Прогностическое и предиктивное значение биологических подтипов РМЖ, оцененное по 10-летним результатам лечения больных РМЖ в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, было впервые изучено и опубликовано в России в 2010 г.

Основываясь на этой базе, отделение включается в серию международных клинических испытаний таргетной (анти-HER2) терапии HER2 позитивного рака молочной железы: HERA - trial и ALTT0 - trial (адьювантное лечение),

NOAH, NeoSphere и NeoALTT0 (неoadьювантная терапия), CLEOPATRA (терапия HER + метастатического РМЖ). Финальные (10 - летние) отдаленные результаты испытания HERA были представлены на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в декабре 2015 г. [28].

10-летняя общая выживаемость оказалась одинаковой при одногодичном и двухлетнем лечении трастузумабом (85,6% и 84,4%, соответственно, $p>0,5$). Кардиотоксичность зарегистрирована у 4,9% при двухлетнем лечении и в два раза реже при годичной терапии трастузумабом. Таким образом, продолжение терапии трастузумабом свыше 52 недель (до 2-х лет) не добавляет пользы и увеличения выживаемости. Поэтому стандартом адьювантного лечения больных ранним HER2- позитивным РМЖ должно быть применение трастузумаба в течении одного года [2,5,12-16].

Неoadьювантное испытание NOAH, включавшее 334 пациента с местнораспространенной и воспалительной формами РМЖ, показало, что добавление трастузумаба к цитотоксической химиотерапии (паклитаксел, доксорубин, CMF) увеличивает в два раза частоту полного патоморфологического регресса опухоли (с 19% до 39%), улучшая показатели бессобытийной [EFS] 5-летней выживаемости с 43% до 58% ($p=0,016$) и показатели общей выживаемости с 63% до 74% ($p=0,055$) [11,24,27,37].

У пациентов, получавших неoadьювантную анти-HER2 таргетную терапию в комбинации с антрациклин-таксан содержащей химиотерапией, не наблюдалось случаев местного рецидива после органосохраняющего лечения при медиане наблюдения 3,5 года [37]. При более длительном периоде наблюдения (медиана 5,5 года) число местных рецидивов увеличивалось, особенно в группе пациентов, получавших одну неoadьювантную химиотерапию (27,2% против 4,5%, $p =0,08$) [7].

Трастузумаб в сочетании с химиотерапией является общепризнанным стандартом адьювантной терапии HER2 - позитивного РМЖ. Однако у ряда больных всё же наступает прогрессирование заболевания. Это стало одной из причин разработки второго гуманизированного моноклонального антитела, направленного на домен димеризации HER2 - препарата пертузумаб. Основной эффект пертузумаба обусловлен подавлением лиганд - зависимой передачи сигнала, в частности между HER2 и HER3. Этот сигнальный путь играет важную роль в процессах активации пролиферации и выживания клеток. "Двойная блокада" HER2 в комбинации с доцетакселом исследована в двух испытаниях - Cleopatra (при мРМЖ) и в неoadьювантном испытании Neosphere. Исследование в НИИ он-

кологии им. Н.Н. Петрова проводилось совместно с фондом Микеланджело (Милан). В соответствии с рандомизацией были сформированы четыре лечебные группы: группа А (трастузумаб + доцетаксел), группа В (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел), группа С (пертузумаб + трастузумаб), группа D (пертузумаб + доцетаксел). Наиболее высокая частота достижения полного патоморфологического регресса (pCR) наблюдалась в группе В (45,8%) в сравнении с 24-29% в группах А и D. В группе пациентов С, получавших одну таргетную терапию без химиотерапии, полный регресс достигнут у 16,8%. У больных с ER-негативными опухолями частота pCR в группе В достигала 63,2% и 27,3% в группе С (одна таргетная терапия без химиотерапии). Это указывает на то, что определённая доля HER2-позитивных пациентов может быть излечена без применения цитостатических препаратов [25].

Несмотря на то, что «конечной точкой» (primary endpoint) исследования Neosphere было достижение pCR, в 2015г оказалось возможным представить показатели безрецидивной выживаемости. В главной группе В (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) показатель трехлетней выживаемости равнялся 92% против 85% в группе А (трастузумаб + доцетаксел) [HR,0.60]. Таким образом, добавление пертузумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии HER2+РМЖ снижает относительный риск рецидива заболевания на 40%. При интегральной оценке всех четырех лечебных групп выявлено, что достижение полного патоморфологического регресса (pCR) транслируется в снижение относительного риска прогрессирования (PFS) на 46% (HR, 0.54; 95% CI, 0.29-1,0) [26]. В 2014-2015 гг. были представлены финальные результаты общей выживаемости международного проекта CLEOPATRA (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова входит в ведущую пятерку со-исследователей) [39]. При среднем периоде наблюдения в течение 50 месяцев выявлено, что включение в стандартную схему лечения HER2 - позитивного метастатического РМЖ (трастузумаб + доцетаксел) пертузумаба увеличивает общую выживаемость с 40,8 до 56,5 месяцев (HR 0,68; 95% CI; 0,56-0,84; p<0,001). Благодаря этому исследованию утвержден новый стандарт лечения HER2-позитивного РМЖ в России, Европе и США.

Несмотря на всеобщее признание клинической целесообразности выделения биологических (фенотипических) подтипов РМЖ, отличающихся по прогнозу и ответу на лечение, в большинстве онкологических учреждений Российской Федерации и в других странах в планировании и проведении предоперационного (неоадьювантной) лечения преобладает химиотерапия, дополняемая анти - HER терапией при

HER2 - позитивном РМЖ [19]. Клиника опухоли молочной железы впервые в стране и одна из первых в мире в 1980-х годах провела рандомизированное проспективное испытание неоадьювантной химиотерапии [31]. В то время в большинстве онкологических учреждений проводилась одна предоперационная лучевая терапия. Пятилетние, а затем 10-летние отдаленные результаты этого исследования опубликованы в отечественной и зарубежной печати [13,14,17,31,33]. Еще 16 лет назад в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова была выполнена серия рандомизированных испытаний неоадьювантной эндокринотерапии, оценивающих сначала непосредственную эффективность неоадьювантной терапии ингибиторами ароматазы в сравнении с анти-эстрогенами [3,11,13,34], а затем последовало первое в мире рандомизированное проспективное испытание, сравнивающее напрямую неоадьювантную эндокринотерапию с химиотерапией [32,33,35,36]. Исследование включило 239 постменопаузальных женщин с ER-позитивным и/или PR+ РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0), рандомизированных на получение неоадьювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы (121 пациент) или химиотерапию (паклитаксел + доцетаксел, 4 цикла, 118 пациентов). У женщин с высокой экспрессией ER/PR (Allred≥6) была отмечена тенденция к более частому общему (CR+PR) клиническому ответу и последующему выполнению органосохраняющей операции в группе эндокринотерапии в сравнении с группой, получавших химиотерапию (43% против 24%, p=0,054).

В первые 5 лет не было отмечено разницы между неоадьювантной эндокринотерапией и химиотерапией в отношении частоты местно - регионарных рецидивов (8,2% и 7.6% соответственно, p= 0,99) и появления отдаленных метастазов (14,8% и 15,2%, соответственно, p=0,83). Также не было отмечено значимой разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости между 121 больной, получавшей неоадьювантную эндокринотерапию, и 118 пациентов, получавших химиотерапию (71,0 % и 67,7 %, соответственно, p>0,5).

На 14-й международной конференции по раку молочной железы (St. Gallen, 2015) в Вене нами были представлены 10-летние результаты этого исследования после иммуногистохимического определения биологических подтипов РМЖ. Большинство пациентов (133 или 55.6 %) имели люминальный А подтип (70 пациентов получали неоадьювантную эндокринотерапию, 63 пациента - химиотерапию). Люминальный В (Her2- негативный) идентифицирован у 75 пациентов (31.4%), 37 пациентов получали эндокринотерапию, 38 пациентов – химиотерапию.

Люминальный В (Her2-позитивный) идентифицирован у 31 пациента (13%), 14 из них получили эндокринотерапию, 17 пациентов – 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, получивших неoadъювантную эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72,8 % против 53,9 %, $p=0,062$). Не выявлено значимых отличий показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (41% против 40%) и общей выживаемости (49,9% против 52,7%, $p=0,5$) в группе с люминальным В подтипом РМЖ между 51 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию и 55 женщинами, которые получали химиотерапию. Следовательно, неoadъювантная (предоперационная) эндокринотерапия представляет собой более эффективное и безопасное лечение, чем химиотерапия у постменопаузальных пациентов с люминальным А подтипом РМЖ.

Совсем недавно (8-12 декабря 2015 г.) на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио (США) был представлен мета-анализ клинических испытаний неoadъювантной эндокринотерапии, основанный, главным образом, на данных нашего исследования [29]. Наши результаты и выводы косвенно подтверждаются также в другом крупном (1146 пациентов) Датском исследовании (Сан-Антонио 2015), показавшем неэффективность адъювантной химиотерапии у пременопаузальных женщин с люминальным А подтипом РМЖ высокого риска [30].

Не менее важна информация об эффективности адъювантной эндокринотерапии [18]. Отделение участвует в трех многоцентровых клинических испытаниях адъювантной эндокринотерапии, закончивших набор и прослеженных от 5 до 15 лет: BIG-1-98 (летрозол против тамоксифена), IES (2-3 года тамоксифен, затем 2-3 года эксместан против 5 летнего тамоксифена), ATLAS (5 лет тамоксифена против 10 лет адъювантного тамоксифена). Отдаленные результаты этих исследований недавно были представлены на 14й международной конференции (St.Gallen-2015) в Вене. В испытании BIG-1-98 при 10-летней медиане наблюдения отмечено снижение относительного риска возникновения отдаленных метастазов на 17% (HR, 0,83: $p=0,016$). В проекте IES (Intergroup Exemestane Study) сравнивается 5 летнее лечение тамоксифеном с его исходным применением в течении 2-3 лет с последующим использованием эксместана 2-3 года (суммарно до 5 лет гормонотерапии). В первые 5 лет от окончания лечения относительное сокращение риска рецидива заболевания достигало 32%, в то время как в после-

дующем абсолютное преимущество эксместана в сравнении с одним тамоксифеном в показателях безрецидивной выживаемости равнялось лишь 4,7%.

В испытании ATLAS (куратор Оксфордский Университет, руководители С. Davies и проф. R. Peto) наш институт избран в качестве Координирующего центра по Российской Федерации и странам СНГ.

В испытании ATLAS кумулятивная частота рецидивов заболевания у пациентов, прекративших прием тамоксифена через 5 лет, равнялись 14,5 % к 10-му году наблюдения и 25,1 % через 15 лет от установления диагноза. У пациентов, продолживших прием тамоксифена до 10 лет, кумулятивная частота рецидивов через 15 лет от начала лечения была на 4,5% ниже, чем у лечившихся тамоксифеном 5 лет, что означает почти 30%-ное пропорциональное снижение риска рецидива заболевания в группах высокого риска [21].

На основании анализа этих исследований Панель экспертов St. Gallen -2015 рекомендовала пациентам низкого риска (Люминальный А подтип) получать один тамоксифен в течение 5 лет. У постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ высокого риска (регионарные метастазы в 4-х и более лимфоузлах) рекомендуется назначение ингибиторов ароматазы сроком на 5 лет.

Панель экспертов St. Gallen-2015 полагает, что после 5 лет терапии тамоксифеном следует продолжить эндокринотерапию до 10 лет также тамоксифеном у пременопаузальных пациентов высокого риска (pN+) или ингибиторами ароматазы у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ.

Остается неясным выбор оптимального лечения у пациентов с трижды негативным РМЖ. Институт принимает участие в мультицентровом клиническом испытании 1в/2 фазы “Применение эрибулина - мезалата в комбинации с капецитабином у пациентов с местно-распространенным трижды-негативным РМЖ”. У таких же пациентов оценивается эффективность ингибиторов PARP (олапариб), препаратов платины, бевацизумаб (при наличии мутации генов BRCA 1-2). Результаты будут опубликованы в журнале Ann. Oncology в 2016 г.

Заключение

За последние 10 лет наблюдается стремительное ускорение понимания биологии РМЖ, подталкивающее к новым подходам в лечении. Мы все еще не можем излечить всех больных РМЖ, но достижения маммографического скрининга в экономически развитых странах и явное улучшение эффективности лечения привели к снижению смертности.

Осознание в 1960-1970-х г. того, что даже самая радикальная хирургия не способна излечить многих пациентов с клинически ранним РМЖ, привело к разработке концепции, заключающейся в том, что клинически occultное (микростатическое) заболевание имеет место уже ко времени установления диагноза у многих женщин и что улучшение выживаемости возможно только с помощью послеоперационной, или адъювантной системной терапии. Эта концепция является центральной в выборе лечения на сегодняшний день.

Хотя мы лечим больных РМЖ, используя комбинацию хирургии, лучевой терапии и системной терапии в течение уже многих лет, становится все более ясной необходимость исследовать синергизм этих видов лечения с целью возможного снижения нагрузки на пациента.

Лучевая терапия, как местное лечение, представляется важным методом предотвращения местного рецидива и улучшения выживаемости, в то время как системная терапия достоверно снижает как местно-региональное, так и дистанционное рецидивирование. Оптимизация и интеграция этих методов лечения должны быть в фокусе будущих исследований.

В целом, медицинские подходы к раку молочной железы трансформировались от локальной калечащей хирургии и лучевой терапии к многонаправленным биологическим воздействиям с уменьшением токсических эффектов и, главное, к улучшению выживаемости и качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель М.Е. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2012 г. М., 2014.
2. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Адъювантная терапия трастузумабом при ранних стадиях рака молочной железы: 12 или 24 месяца (по данным ESMO. Вена, октябрь 2012) // Фарматека. – 2012. - № 18. – С. 69-70.
3. Иванов В., Семиглазов В., Дашян Г. и др. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы // Врач. - 2010. – N 12. - С. 32-33.
4. Криворотько П.В., Семиглазов В.В., Канаев С.В. и др. Риск местного рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе // Вопр. онкол. – 2011. – N 5. – С. 627-625.
5. Мухаметшина Г.З., Лубенкова Е.В., Личиницер М.Р. 15-летний опыт использования герцептина при HER2-позитивном раке молочной железы // Фарматека. - 2015. – N 18 – С. 29-34.
6. Пеньков К.Д. Эффективность лечения различных биологических подтипов рака молочной железы. СПб.: «Фаллон Принт». – 2013 - 26 С.
7. Петренко О.Л., Лалак И.А., Семиглазов В.В., Комяхов А.В. Особенности хирургического лечения местно распространенного рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии // Вопр. онкол. – 2015. – 61. – № 4. – Р. 842-846.
8. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Нанотехнологии в диагностике и лечении злокачественных опухолей // Фарматека. – 2010. – N 6. – С. 11-15.
9. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. и др. Адъювантная терапия рака молочной железы, направленная против рецептора HER2 // Фарматека. – 2010. – N 17. – С. 12-17.
10. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Зернов К.Ю. и др. Основные результаты клинических исследований в онкологии 2010 года // Фарматека. – 2010. – N 17 – С. 22-25.
11. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. и др. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы // Фарматека. – 2011. – N 7. – С. 8-13.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Опухолевые маркеры при раке молочной железы // Врач. – 2011. – N 12. – С. 2-7.
13. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы // Руководство. - СПб.: Аграф. - 2012. – 112 с.
14. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия // М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 360 с.
15. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов (Анализ кумулятивной базы данных ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) // Злокачественные опухоли. - 2012. – N 2. - С. 12-18.
16. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Петренко О.Л. и др. Органосохраняющее лечение после неoadъювантной терапии рака молочной железы // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61. - №3. – С. 381-386.
17. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение // Москва: СИМК. - 2014. – С. 352.
18. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // J. Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27 (6). – P. 2630-2637.
19. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium Conference; December 2012; San Antonio, TX. Abstract. S. 1-11.
20. Cuzik J., Sestac I., Howell A. et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of loco-regional and Contralaterae recurrence in postmenopausal women with Ductal Carcinoma in-Situ (IBIS-II DCIS). San Antonio. – 2015. – S 6-03. – P. 3-13.
21. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer // ATLAS, a randomized trial. Lancet 2013. – Vol. 381. – P. 805-816.
22. Eiermann W., Peapke D., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter trial // Ann Oncol. – 2001. – Vol. 12. – P. 1527-1532.

23. Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the NSABP P-1 Study // J.Nate. Cancer. Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 1371-1388.
24. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive, locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // The Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 377-384, ISSN 0140-6736.
25. Gianni L. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). //Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio: Texas, 8-12 December 2010. - (Abstr.1000).
26. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 25-32.
27. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 1-8.
28. Jackisch C., Piccart M.J., Gelber R.D. et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer -final analysis. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2015. – Vol. 5. – P.1.
29. Ma C.X. Neoadjuvant endocrine therapy // San Antonio. – 2015. – Vol. 7. – N. 1. – P. 1-19.
30. Nielsen T.O., Jensen M.B., Guo D. et al. High risk premenopausal Luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant chemotherapy: results from DBC677B randomized trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio. – 2015. – S1-08. – P. 1-23.
31. Semiglazov V., Topuzov, E. and Bavli, J. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer // Ann Oncol. – 1994. – Vol. 5. – P. 591-595.
32. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer // J.Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 519.
33. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. Charter I. In book: Neoadjuvant chemotherapy – current applications in clinical practice. Ed. Oliver F. Bathe. In Tech. Croatia. - 2012. www.intechopen.com. p. 1-22
34. Semiglazov V.F., Kletsel A., Semiglazov V.V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER- positive breast cancer (T2N1-2,T3N0-1,T4N0M0): Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO (abstr.530) // J ClinOncol. – 2005. – Vol. 23 (165). – P. 530. ISSN0732-183x.
35. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 244-254, ISSN 0008-543x.
36. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G. et al. Primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer: 5 year results // Breast Cancer Res. – 2009. – Vol. 18. – P. 63.
37. Semiglazov V., Eiermann W., Zambetti M. et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study // Eur J Surg Oncol. – 2011 (10). – Vol. 37. – P. 856-863.
38. Semiglazov, V.F., Dashyan, G.A., Semiglazov, V.V. et al. Prognostic value of breast cancer subtypes: from phase2 randomized trial of neoadjuvant therapy // The Breast. – 2015. – Vol. (suppl.1) 24. - S92. – P. 198.
39. Swain S.M., Kim S.B., Cortes J. et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 461-471.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

V.F.Semiglazov

Breast cancer: clinical and experimental research

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

This manuscript includes an update on the latest developments in the biology of breast cancer as well as the most recent advances in prevention and multidisciplinary management of this disease: surgery after neoadjuvant chemotherapy and anti-HER2 therapy of HER2 positive breast cancer, neoadjuvant and adjuvant endocrine treatment of ER+ (Luminal A) breast cancer. Our task (as in the St. Gallen and ESMO consensus recommendations) is to assist physicians to improve both therapy impact in patients and their results.

Key words: breast cancer, neoadjuvant (preoperative) and adjuvant therapy