

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ  
(Санкт-Петербург, Россия)

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СРАВНЕНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Х. Абдулоева<sup>1</sup>, В.М. Моисеенко<sup>1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1,2</sup>, О.А. Скрипко<sup>1</sup>, М.В. Скрябин<sup>1</sup>, Р.А. Рянжина<sup>1</sup>

## LONG-TERM OUTCOMES OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY IN LUMINAL HER2-BREAST CANCER

Н.Х. Абдулоева<sup>1</sup>

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

В.М. Моисеенко<sup>1</sup>

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Ф.В. Моисеенко<sup>1,2</sup>

Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением лекарственной противоопухолевой терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.

О.А. Скрипко<sup>1</sup>

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

М.В. Скрябин<sup>1</sup>

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Р.А. Рянжина<sup>1</sup>

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Н.К. Abduloeva<sup>1</sup>

Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.

V.M. Moiseenko<sup>1</sup>

Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

F.V. Moiseenko<sup>1,2</sup>

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

О.А. Скрипко<sup>1</sup>

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

М.В. Скрябин<sup>1</sup>

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

Р.А. Рянжина<sup>1</sup>

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

**Введение.** Неoadъювантная гормонотерапия (НАГТ) – эффективная опция для уменьшения размеров опухоли при люминальном HER2-раке молочной железы (РМЖ) для постменопаузальных женщин. В настоящее время данных о сопоставимой эффективности неoadъювантной гормонотерапии по сравнению со стандартной полихимиотерапией (НАПХТ) недостаточно. Это ограничивает применение данного метода, даже несмотря на свойственный ему благоприятный профиль токсичности. Предоперационная эндокринотерапия применяется преимущественно в группе пожилых, а также коморбидных пациентов, у которых есть противопоказания к проведению химиотерапии. Эпидемия COVID-19 привела к накоплению многочисленных клинических данных об эффективности применения НАГТ, т.к. ее применение не требовало госпитализаций в период пандемии. Тем не менее отдаленные результаты лечения все еще недостаточно представлены в литературе.

**Цель исследования** – оценка эффективности НАГТ по сравнению с НАПХТ в отношении отдаленных результатов лечения при люминальном HER2-раке молочной железы в когорте постменопаузальных женщин.

**Материалы и методы.** Были ретроспективно оценены результаты лечения 154 постменопаузальных пациенток с люминальным HER2-раком молочной железы, которые с 01.01.2019 по 31.12.2020 проходили неoadъювантную системную терапию (НАГТ или НАПХТ) в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (ГБУЗ СПбКНпЦСВМП(о)). Проанализированы рентгенологические и патоморфологические исходы НАГТ, а также отдаленные результаты лечения (частота прогрессирования вообще и локорегионарных рецидивов (ЛРР) в частности) в обеих группах терапии.

**Результаты:** Из 154 участниц исследования НАГТ получали 78, а НАПХТ – 76 пациенток. Клинический ответ был оценен методом маммографии. Частичный или полный рентгенологический ответ был зафиксирован у 41,0% (n=32) в группе НАГТ vs 69,7% (n=53) в группе НАПХТ (p<0,001). Все пациентки, включенные в исследование, были прооперированы. У 9,2% (n=7) пациенток в группе полихимиотерапии наблюдался полный патоморфологический ответ, в группе эндокринотерапии – у 0% пациенток (p=0,006). Медиана наблюдения составила 46 месяцев. Прогрессирование было зафиксировано у 23,2% (n=29) участниц исследования; при этом значимых различий в частоте локорегионарных рецидивов (НАГТ n=8 (10,3%) vs НАПХТ n=4 (5,3%); p=0,369) или в появлении отдаленных метастазов (НАГТ n=8 (10,3%) vs НАПХТ n=13 (17,1%); p=0,216) между группами выявлено не было. Многофакторный анализ показал, что независимым предиктором прогрессирования явился только статус лимфоузлов (ypN2–3) (p=0,007, ОШ=3,2; 95%ДИ: 1,380–7,422).

**Выводы:** Отдаленные результаты лечения после неoadъювантной гормонотерапии по сравнению с химиотерапией сопоставимы в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-РМЖ. При этом значимыми ограничениями нашей работы стали малая выборка пациентов и ограниченный срок наблюдения.

**Ключевые слова:** неoadъювантная гормонотерапия, неoadъювантная полихимиотерапия, pCR, локорегионарный рецидив, прогрессирование.

**Introduction.** Neoadjuvant endocrine therapy (NET) is an effective treatment modality that can downsize breast tumors in a cohort of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative breast cancer. A lack of data regarding efficacy of NET vs neoadjuvant cytotoxic chemotherapy (NCT) leads to limited usage of NET despite its favorable toxicity profile. Perioperative endocrine therapy is mainly used for the elderly or patients with comorbidities that limit their access to NCT. The COVID-19 pandemic led to increased data of NET efficacy. Nevertheless, long-term outcomes of NET application are underrepresented in literature.

Objective. Assessment of long-term outcomes in patients treated with neoadjuvant endocrine therapy (NAT) versus neoadjuvant cytotoxic chemotherapy in a cohort of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative breast cancer.

**Materials and methods.** We retrospectively evaluated the results of treatment of 154 postmenopausal patients with luminal HER2-breast cancer who were treated with neoadjuvant systemic therapy (NET or NCT) at the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)» from 01.01.2019 to 31.11.2020. We analyzed data on radiological, pathomorphological and long-term treatment outcomes (rate of locoregional and overall recurrence) in two groups.

**Results.** 154 patients received neoadjuvant hormone therapy (n=78) or neoadjuvant chemotherapy (n=76). The clinical response was evaluated according to the RECIST criteria after 12 weeks and after study treatment using MMG. Partial or complete radiological response was achieved in 41.0% (n=32) in the NET group vs 69.7% (n=53) in the NCT group (p<0.001). All patients included in the study underwent surgery. A complete pathologic response was observed in 9.2% (n=7) of patients in the chemotherapy group, and in 0% of patients in the endocrine therapy group (p=0.006). Median follow-up was 46.2 months. Progression was recorded in 23.2% (n=29) of participants, with no significant benefit of NCT over NET in the frequency of locoregional relapses (NET n=8 (10.3%) vs NCT n=4 (5.3%)) (p=0.369) or the occurrence of distant metastases (NET n=8 (10.3%) vs NCT n=13 (17.1%)) (p=0.216). Multivariate analysis showed that only pathologic lymph node status (ypN2–3) was an independent predictor of progression (p=0.007, OR=3.2; 95%CI: 1.380-7.422).

**Conclusions.** Long-term outcomes after neoadjuvant hormone therapy are comparable with chemotherapy in the group of postmenopausal women with luminal HER2-breast cancer. The small sample size and limited follow-up period are significant limitations of our work.

**Key words:** neoadjuvant, endocrine therapy, hormone therapy, locoregional recurrence, pathologic response, overall recurrence.

## Введение

Неoadъювантная полихимиотерапия при люминальном HER2-подтипе рака молочной железы значительно реже приводит к достижению pCR, чем при других молекулярных подтипах. По данным метаанализа 2012 г., частота pCR в группе пациенток с люминальным А-подтипом составила 6,4%, с люминальным В – 11,2% [1]. Важно, что статус резидуальной опухоли не является предиктивным биомаркером для выбора послеоперационного курса терапии для данных пациентов. Кроме того, прогноз пациентов может быть оценен как благоприятный и без достижения pCR – согласно валидированным клиническим шкалам для оценки риска прогрессирования. Таким образом, частота объективного ответа (ЧОО) остается наиболее клинически значимой первичной конечной точкой при оценке эффективности режима неoadъювантной терапии для пациенток с люминальным HER2-подтипом РМЖ.

Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в достижении объективного ответа первоначально изучалась в группе пожилых или коморбидных пациентов [12]. В дальнейшем были проведены небольшие исследования II фазы для оценки эффективности НАГТ в сравнении с НАПХТ на более репрезентативной выборке.

В российском исследовании, проведенном В.Г. Семглазовым и соавт., 239 постменопаузальных пациенток получали 4 цикла НАПХТ по схеме Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + Паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> (n=118) или НАГТ в течение трех месяцев препаратами Эксеместан (n=60) или Анастрозол (n=61). Статистически значимой разницы по частоте клинического объективного ответа в исследованных группах обнаружено не было: в группе Эксеместана – 67%, Анастрозола – 62%, полихимиотерапии – 63% (p>0,05) [8]. Частоту объективного ответа оценивали методом пальпации.

В ретроспективном клиническом исследовании (РКИ) II фазы GEICAM/2006 03 девяносто пять пациенток, в том числе пременопаузальных, были рандомизированы в группу полихимиотерапии (n=47) ЕС №4 (Эпирубин 90 мг/м<sup>2</sup> + Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) + Доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> №4 или в группу эндокринотерапии (n=48) (Эксеместан +/- Гозерелин в течение 6 мес.). Первичная конечная точка исследования – ЧОО, оцениваемая методом МРТ молочных желез. Частота объективного ответа составила 66% в группе НАПХТ и 48% в группе НАГТ, однако различия оказались статистически незначимыми (p = 0,075) [2].

Систематические обзоры и метаанализы проведенных РКИ демонстрируют сопоставимые результаты НАПХТ и НАГТ в отношении частоты объективных ответов (оцененных клинически или рентгенологически) и частоты органосохраняющих операций. В метаанализе 2016 года, в который включили наиболее

крупные из проведенных РКИ, была продемонстрирована схожая частота рентгенологических частичных ответов (ОШ= 1,38; 95% ДИ 0,92–2,07; p=0,12; n=378) в группах НАПХТ и НАГТ [6]. Отдаленные результаты лечения в метаанализах не оценивались.

## Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, целью которого было сравнение эффективности НАГТ и НАПХТ в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-раком молочной железы. Авторы проанализировали данные о частоте рентгенологического объективного ответа и отдаленных результатах лечения (частоте локорегионарных рецидивов и любого варианта прогрессирования) в двух группах лечения.

В исследование были включены 154 постменопаузальные пациентки с диагнозом «местнораспространенный РМЖ», получившие неoadъювантную терапию (НАГТ или НАПХТ) в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» с 01.01.2019 по 31.12.2020 и далее прооперированные. Менопаузальный статус был установлен на основании данных истории болезни. Стадирование проводилось согласно системе TNM (7-е издание, 2010 г.).

Предоперационная эндокринотерапия проводилась ингибиторами ароматазы – Летрозолом, Анастрозолом или Эксеместаном, – на усмотрение клинициста. Продолжительность НАГТ, согласно локальной практике, не была регламентирована и в каждом случае решение принималось персонализировано: на основании клинических данных и с учетом желания пациента.

Ответ на неoadъювантную терапию оценивался с помощью маммографии. В дальнейшем пациенткам было проведено хирургическое лечение. Режим адъювантной системной терапии (АПХТ+АГТ или АГТ) и лучевой терапии устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями РФ и локальной практикой.

Методы описательной статистики применялись в зависимости от типа переменных. Для сравнения категориальных данных применялся метод Фишера или Пирсона, сравнение количественных переменных проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при распределении отличным от нормального – тест Манна-Уитни. Применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ осуществлялся с помощью пошагового регрессионного анализа.

Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана-Майера; при однофакторном анализе применялся логранк-критерий Манталя-Кокса.

Статистический анализ проводился с помощью программы статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 26).

## Результаты

С января 2019 по декабрь 2020 г. в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» 154 постменопаузальных пациентки с диагнозом «местнораспространенный РМЖ» прошли курс неoadъювантной терапии, НАГТ или НАПХТ. Клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Средний возраст в группе НАГТ составил 62,8 года  $\pm 7,5$  (95%ДИ: 59–68), в группе НАПХТ – 57,1 лет  $\pm 7,4$  (95%ДИ: 55–59).

У подавляющего большинства пациенток в исследовании был верифицирован протоковый рак молочной железы. Для клинического стадирования применялась седьмая редакция системы TNM. В группе эндокринотерапии наблюдалось такое распределение по стадиям: II стадия у 47,4 % (n=37), III стадия у 52,6% (n=41). В группе полихимиотерапии – II стадия у 43,4% (n=33) и III стадия у 56,6% (n=43).

У большинства пациенток, получавших НАПХТ, был установлен люминальный В-подтип РМЖ – 88,2% (n=67), среди пациенток в группе НАГТ – люминальный В был диагностирован у 42,3% (n=33), а у остальных 57,7% (n=45) люминальный А. Кроме того, в группе полихимиотерапии было меньше пациентов с cN0-статусом – 5,3% (n=4) vs 14,1% (n=11) в группе НАГТ и больше с cN3 – 19,7% (n=15) vs 9% (n=7) соответственно.

Характеристика лечения для всей когорты пациенток представлена в таблице 2. В объеме радикальной мастэктомии были прооперированы 58,4% (n=90)

участниц исследования, 41,6% (n=64) была проведена органосохраняющая операция. Лимфодиссекция была выполнена у 89,6% (n=138), БСЛУ – у 10,4% (n=16). Адъювантная лучевая терапия была проведена 85,1% (n=131) пациенток.

В дальнейшем 92,2% (n=141) пациенток получали адъювантную гормонотерапию (АГТ) ингибиторами ароматазы в течение 5 лет, 7,8% (n=12) – адъювантную полихимиотерапию с последующей АГТ.

Результаты лечения в зависимости от режима НАТ представлены в таблице 3. При проведении НАПХТ частота частичного ответа составила 64,5% (n=49) по сравнению с 41,4% (n=32) в группе НАГТ (p=0,004; ОШ=2,609; 95% ДИ: 1,360–5,004). Кроме того, отмечалась тенденция к большей частоте полных рентгенологических ответов в группе НАПХТ: они были зафиксированы у 5,3% (n=4) пациенток по сравнению с 0% в группе НАГТ (p=0,057). Семь пациенток (9,2%) в группе полихимиотерапии достигли pCR, в то время как в группе эндокринотерапии полного патоморфологического ответа не было достигнуто (p=0,006 ОШ=1,101; 95%ДИ: 1,025–1,183). Значимых различий в частоте прогрессирования между группами не было выявлено: 2,6% (n=2) в группе НАГТ vs 5,3% (n=4) в группе НАПХТ (p=0,439).

Медиана наблюдения для всей когорты пациенток составила 46 месяцев [IQR 44–48]. За период наблюдения зафиксировано 7,8% (n=12) случаев локорегионарного рецидива и 18,8% (n=29) любого варианта прогрессирования (ЛВП). В таблице 4 представлена частота ЛРР и ЛВП в зависимости от варианта про-

Таблица 1.

**Клинические характеристики пациенток в группах НАГТ и НАПХТ**

		НАТ					
		НАГТ			НАПХТ		
		М	N	%	М	N	%
Возраст		62,8 $\pm$ 7,5 [95%ДИ: 59–68]			57,1 $\pm$ 7,4 [95%ДИ:55–59]		
Гистологический вариант	Протоковый		71	91,0%		71	93,4%
	Дольковый		7	9,0%		5	6,6%
Молекулярный подтип	Люминальный А		45	57,7%		9	11,8%
	Люминальный В		33	42,3%		67	88,2%
cTNM	II		37	47,4%		33	43,4%
	III		41	52,6%		43	56,6%
cT	1		6	7,7%		8	10,5%
	2		43	55,1%		41	53,9%
	3		10	12,8%		9	11,8%
	4		19	24,4%		18	23,7%
cN	0		11	14,1%		4	5,3%
	1		46	59,0%		43	56,6%
	2		14	17,9%		14	18,4%
	3		7	9,0%		15	19,7%

Таблица 2.

## Характеристика проведенного лечения для всей когорты

		N	%
НАГТ	НАГТ	78	50,6%
	НАПХТ	76	49,4%
Режим НАПХТ	АС + Т	72	86,7%
	АС+ТС	3	3,6%
	АС	7	8,4%
	ТС	1	1,2%
Продолжительность НАГТ, мес. (медиана)		7 [IQR 5-9]	
Рентгенологический ответ	Прогрессирование	6	3,9%
	Стабилизация	63	40,9%
	Частичный ответ	81	52,6%
	Полный ответ	4	2,6%
Вариант операции	ОСО	64	41,6%
	Мастэктомия	90	58,4%
Аксиллярная операция	БСЛУ	16	10,4%
	Лимфодиссекция	138	89,6%
ypT	0	9	5,8%
	1	61	39,6%
	2	69	44,8%
	3	5	3,2%
	4	10	6,5%
ypN	0	46	29,9%
	1	66	42,9%
	2	32	20,8%
	3	10	6,5%
pCR	нет	146	95,4%
	да	7	4,6%
Вариант_АГ	АГТ	141	92,2%
	АПХТ+АГТ	12	7,8%
ДЛТ	Нет	23	14,9%
	Да	131	85,1%

Таблица 3.

## Сравнение исходов НАГТ в зависимости от варианта лечения

		НАГТ		НАПХТ		p-value
		N	%	N	%	
Рентгенологический ответ	Прогрессирование	2	2,6%	4	5,3%	0,439
	Стабилизация	44	56,4%	19	25,0%	<0,001* ОШ=0,258; 95%ДИ:0,130–0,511)
	Частичный ответ	32	41,0%	49	64,5%	0,004* ОШ=2,609; 95%ДИ:1,360–5,004)
	Полный ответ	0	0,0%	4	5,3%	0,057
Вариант операции	ОСО	31	39,7%	33	43,4%	0,643
	Мастэктомия	47	60,3%	43	56,6%	
pCR	Нет	77	100,0%	69	90,8%	0,006* ОШ=1,101 (95%ДИ: 1,025–1,183)
	Да	0	0,0%	7	9,2%	

\* различия показателей статически значимы.

Таблица 4.

Сравнение отдаленных исходов лечения в зависимости от варианта НАТ

	НАГТ (n=78)		НАПХТ (n=76)		p-value
	N	%	N	%	
Локальный рецидив	8	10,3%	4	5,3%	0,369
Отдаленные метастазы	8	10,3%	13	17,1%	0,216
Любой вариант прогрессирования	13	16,7%	16	21,1%	0,486

веденной НАТ. Значимых различий между группами выявлено не было: частота ЛРР составила 10,3% (n=8) vs 5,3% (n=4) в группе НАГТ и НАПХТ (p=0,369), частота ЛВП – 16,7% (n=13) vs 21,1% (n=16) соответственно (p=0,486).

Беспрогрессивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта проведенной НАТ (НАГТ или НАПХТ) представлена с помощью кривой Каплана-Майера на рис. 1.

При однофакторном анализе разницы в частоте ЛРР или ЛВП в зависимости от клинической стадии, cN0 vs cN+, молекулярного подтипа, применения АДЛТ или достижения pCR не было установлено. Повышенный риск прогрессирования был зафиксирован при ypN0-1 vs ypN2-3 (p=0,01; ОШ = 3,233; 95%ДИ: 1,394-7,497) (табл. 5).

При многофакторном анализе было установлено, что наличие четырех и более положительных лимфоузлов в послеоперационном материале (ypN2-3) явилось единственным независимым предиктивным фактором прогрессирования (p=0,007; ОШ = 3,20; 95%ДИ: 1,38-7,42).

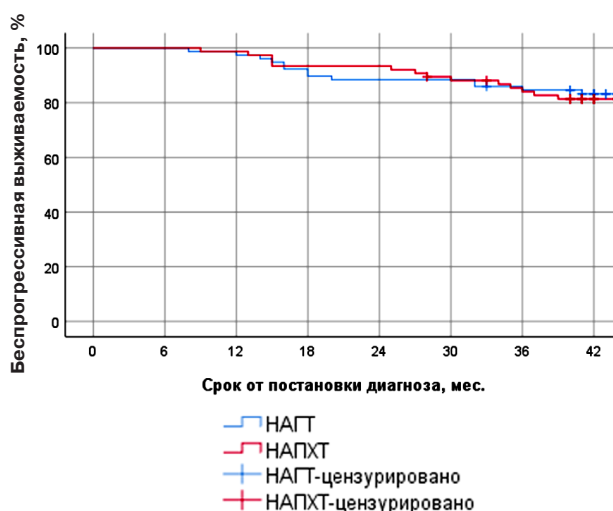


Рис. 1. Кривая Каплана-Майера, характеризующая беспрогрессивную выживаемость пациенток в зависимости от варианта НАТ

Таблица 5.

Анализ предикторов любого варианта прогрессирования

		Любое прогрессирование				p-value
		нет		да		
		N	%	N	%	
НАТ	НАГТ	65	83,3%	13	16,7%	0,486
	НАПХТ	60	78,9%	16	21,1%	
Молекулярный подтип	Люминальный А	47	87,0%	7	13,0%	0,171
	Люминальный В	78	78,0%	22	22,0%	
cTNM	II	58	82,9%	12	17,1%	0,625
	III	67	79,8%	17	20,2%	
cN0 vs cN+	cN0	15	100,0%	0	0,0%	0,076
	cN1-cN3	110	79,1%	29	20,9%	
ypN0-1 vs ypN2-3	ypN0-1	97	86,6%	15	13,4%	p=0,01* ОШ = 3,233; 95%ДИ: 1,394-7,497
	ypN2-3	28	66,7%	14	33,3%	
pCR	нет	117	80,1%	29	19,9%	0,348
	да	7	100,0%	0	0,0%	
ДЛТ	нет	20	87,0%	3	13,0%	0,571
	да	105	80,2%	26	19,8%	

## Обсуждение

Неoadъювантная гормонотерапия – эффективная опция для достижения объективного ответа в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-подтипом РМЖ. Современные инструменты для оценки риска прогрессирования (RS, клинические шкалы) показывают, что значительная часть пациенток при выявлении менее чем четырех положительных лимфоузлов (ypN0-1/pN0-1) не получит пользы от проведения адъювантной полихимиотерапии. Таким образом, достижение объективного ответа – клинически значимая первичная конечная точка при выборе режима НАТ для этой группы пациенток.

Данные небольших РКИ II фазы, сравнивших эффективность НАГТ ингибиторами ароматазы с НАПХТ, демонстрируют сопоставимую частоту объективных ответов в группе постменопаузальных женщин. При этом профиль токсичности эндокринотерапии значительно благоприятнее. Систематические обзоры и метаанализы немногочисленных проведенных исследований также свидетельствуют о равноэффективности неoadъювантной гормонотерапии и полихимиотерапии в отношении ЧОО. В настоящем исследовании различия оказались статистически значимыми: 41% (n=32) vs 64, 5% (n=49) (p=0,004; ОШ=2,609; 95%ДИ:1,360–5,004). С учетом полных рентгенологических ответов различия еще более выражены: 41,0% (n=32) в группе НАГТ vs 69,7%

(n=53) в группе НАПХТ (p<0,001). Это может быть объяснено нерегламентированной продолжительностью эндокринотерапии в нашем исследовании, а также тем, что в группе НАПХТ было значимо больше пациентов с люминальным В-подтипом РМЖ, при котором чаще наблюдаются как рентгенологические ответы, так и pCR. Важно отметить, что различия в частоте проведения органосохраняющих операций между группами зафиксировано не было: 39,7% (n=31) в группе НАГТ vs 43,4% (n=33) в группе НАПХТ (p=0,643). Частота прогрессирования при проведении неoadъювантной терапии была также сопоставимой в обеих группах: 2,6% (n=2) в группе НАГТ vs 5,3% в группе НАПХТ (p=0,439).

За период наблюдения за пациентами (Me=46 мес.) значимых различий в отношении отдаленных результатов лечения между группами выявлено не было: частота ЛРП 10,3% (n=8) vs 5,3% (n=4) в группе НАГТ и НАПХТ (p=0,369), частота ЛВП – 16,7% (n=13) vs 21,1% (n=16) соответственно (p=0,486).

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, наиболее значимыми из которых явились малая выборка пациенток и ретроспективный характер исследования. Кроме того, сложность оценки отдаленных результатов лечения после различных режимов НАТ обусловлена такими факторами, как различный комплаенс пациенток и необходимость более длительного наблюдения для фиксирования поздних рецидивов.

## Список литературы

1. *Berry D.A.* Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // *JAMA*. – 2006. – Vol. 12, № 14. – P. 1658–1667.
2. *Alba E., Calvo L., Albanell J., et al.* Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients, № 12. – P. 3069–3074.
3. 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 / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer, № 1. – P. 27–39.
4. *Tonneson J.E., Hoskin T.L., Day C.N., et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management // *Annals of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 2231–2239.
5. *Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al.* Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 40, № 5. – P. 490–497.
6. *Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncology*. – 2016. – Vol. 2. – Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, № 11. – P. 1477.
7. *Sella T., Weiss A., Mittendorf E.A., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7. – Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice, № 11. – P. 1700–1708.
8. *Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, № 2. – P. 244–254.
9. *Da Silva L.R., De Andrade C.A., Brenelli F., et al.* Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 186, № 3. – P. 753–760.

10. Weiss A., King T.A., Mittendorf E.A. The Landmark Series: Neoadjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer // *Annals of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 27. – The Landmark Series, № 9. – P. 3393–3401.
11. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.-U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 1796–1804.
12. Mathew J., Asgeirsson K.S., Jackson L.R., et al. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature // *Breast (Edinburgh, Scotland)*. – 2009. – Vol. 18, № 6. – P. 339–344.

## References

1. Berry D.A. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006; 12(14): 1658-1667.
2. Alba E., Calvo L., Albanell J., et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012; 23(12): 3069-3074.
3. 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 / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *The Lancet. Oncology*. 2018; 19(1): 27-39.
4. Tonneson J.E., Hoskin T.L., Day C.N., et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management. *Annals of Surgical Oncology*. 2022; 29(4): 2231-2239.
5. Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2017; 40(5): 490-497.
6. Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016; 2(11): 1477.
7. Sella T., Weiss A., Mittendorf E.A., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review. *JAMA oncology*. 2021; 7(11): 1700--1708.
8. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dasbyan G.A., et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007; 110(2): 244-254.
9. Da Silva L.R., De Andrade C.A., Brenelli F., et al. Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021; 186(3): 753-760.
10. Weiss A., King T.A., Mittendorf E.A. The Landmark Series: Neoadjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2020; 27(9): 3393-3401.
11. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.-U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(15): 1796-1804.
12. Mathew J., Asgeirsson K.S., Jackson L.R., et al. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2009; 18(6): 339-344.