

І.І. Смоланка¹, О.М. Іванкова¹, М.В. Ігнат², О.Ф. Лигирда¹, А.О. Ляшенко¹

Неoad'ювантна ендокринна терапія хворих на рак грудної залози пременопаузального віку. Огляд літератури та результати власних досліджень

¹Національний інститут раку, Київ²Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Ужгород

Одержано 09.10.2019

Підписано до друку 08.11.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.40.23213

Використання неoad'ювантно-ендокринної терапії в комплексному лікуванні раку грудної залози у пацієнток в період пременопаузи залишається дискусійним. Проведено дослідження з вивчення ефективності проведення неoad'ювантно-ендокринної терапії у жінок пременопаузального віку з місцево-поширеним раком грудної залози. Загальну клінічну відповідь на лікування отримано у всіх пацієнток. Часткова регресія пухлини була зафіксована у 91,89% випадків, стабілізація — у 8,11%. У результаті проведеної терапії всі пацієнтки підлягали виконанню радикальних оперативних втручань, у тому числі органозберігаючі операції було виконано 66 хворим (89,19%).

Ключові слова: рак грудної залози; неoad'ювантна ендокринна терапія; пременопауза.

Незважаючи на високий рівень сучасної діагностики та впровадження програм скринінгу, рак грудної залози (РГЗ) посідає 1-ше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жінок у більшості (у 140 зі 184) країн світу. Щороку в світі реєструється майже 2 млн нових випадків РГЗ, що становить понад 11% усіх нових випадків раку [39, 40].

В Україні РГЗ упродовж багатьох років посідає 1-ше місце в структурі захворюваності та смертності серед жіночого населення, причому пік захворюваності припадає на найпрацездатніший період — вік 30–54 роки і становить 26,6%, у віці 55–74 роки — 20,2%, а після 75 років — 14,1%. Завдяки розвитку та вдосконаленню методів діагностики та лікування за останні роки (2002–2018 рр.) в Україні питома вага хворих жінок з III стадією РГЗ зменшилася з 19,8 до 15,0%, з IV стадією — з 10,2 до 8,2%, однак рівень занедбаності залишається високим. Це водночас пояснює актуальність проблеми РГЗ та спонукає до розробки нових та удосконалення існуючих методик терапії з метою підвищення їх ефективності [2].

Попри широкий спектр методів комплексного лікування, хірургічне втручання дотепер залишається найвагомішим його компонентом. У пацієнток з місцево-поширеним РГЗ на першому етапі лікування часто використовується неoad'ювантна терапія для можливості виконання радикальних, у тому числі органозберігаючих оперативних втручань з метою підвищення показників виживаності та якості життя.

Впродовж останніх десятиріч розуміння біології пухлини було значно поглиблене завдяки молекулярно-біологічним дослідженням, результати яких дали змогу включити до клінічних факторів прогнозу перебігу захворювання молекулярні особливості пухлинних клітин. Добре відомо, що підтипи РГЗ мають істотні відмінності в клітинній біології та поведінці пухлини і можуть розглядатися як окремі захворювання з безліччю форм клінічного перебігу, через що РГЗ вважається одним з найбільш складних захворювань при виборі раціонального лікування. Пухлини з люмінальним імуногістохімічним підтипом становлять майже 75% усіх випадків РГЗ. У 11% таких пацієнток РГЗ діагностують до 45-річного віку (у період пременопаузи): у 51,4% пацієнток — до 35 років та 67,6% — у 40–44 роки [37].

Відомо, що передопераційна хіміотерапія (ХТ) є менш ефективною при позитивному статусі експресії рецепторів естрогену (ER) та/або прогестерону (PR) у пухлині грудної залози, принаймні це стосується антрациклін- і таксанвмісних схем. Частота повної патоморфологічної відповіді (complete

pathomorphological response — pCR) після неoad'ювантно-поліхіміотерапії (НПХТ) є значно вищою у пацієнток з негативним статусом експресії стероїдних гормонів порівняно з пацієнтками з пухлинами, що їх експресують. У багатьох клінічних дослідженнях показано, що вищий рівень pCR пов'язаний зі збільшенням тривалості загальної та безрецидивної виживаності. Найкращу кореляцію pCR і показника виживаності виявлено для агресивних молекулярно-біологічних підтипів (HER2-позитивний, тричі негативний). Люмінальні підтипи РГЗ є винятком, оскільки, незважаючи на низьку частоту pCR, характеризуються більш високим рівнем виживаності [1].

Недостатня ефективність цитотоксичної ХТ при гормонозалежних (ER+/PR+) пухлинах спонукала до проведення клінічних випробувань ендокринної терапії (ЕТ). Ще з 1970-х років ЕТ, завдяки хорошій переносимості, використовували для лікування пацієнток з ER+ РГЗ, які мали протипоказання до проведення системної ХТ або хірургічного втручання. З цією метою використовували тамоксифен як альтернативу хірургії у пацієнток похилого віку з супутніми захворюваннями [46]. Обнадійливі результати спонукали до проведення кількох рандомізованих досліджень, у яких порівнювали тамоксифен з мастектомією у пацієнток похилого віку. Метааналіз цих досліджень із залученням 1571 пацієнтки похилого віку не виявив переваг у загальній виживаності тих, кому було проведено хірургічне втручання, порівняно з ЕТ в цій когорті ($p=0,9$). Проте він показав покращення виживаності без прогресування на користь хірургічного втручання з подальшою ад'ювантною ЕТ порівняно з лише ЕТ ($p=0,0006$) [25]. Тому неoad'ювантна ендокринна терапія (НЕТ) була рекомендована для пацієнток з протипоказаннями до хірургічного лікування або ХТ.

У проведеному пізніше метааналізі EBTCG, що включав усі світові випробування з використання тамоксифену при ранньому РГЗ (крім протокової карциноми *in situ*) з більш ніж 15-річним періодом спостереження, виявлено, що у жінок з ER+ РГЗ досягнуто підвищення показників безрецидивної та загальної виживаності, на відміну від пацієнток з ER-статусом [13]. У ході вивчення ефективності застосування тамоксифену в ад'ювантному режимі у жінок у пре- та постменопаузальний період було виявлено переваги 5-річного прийому препарату порівняно з 2-річним [50]. А в міжнародному дослідженні ATLAS (включало понад 12 тис. пацієнток з раннім РГЗ) показано, що 10-річне застосування препарату знижує ризик рецидиву і смерті від РГЗ на $\frac{1}{3}$ ($p=0,01$) порівняно з 5-річним лікуванням [14]. Також доведено, що та-

моксифен може бути препаратом вибору у лікуванні пацієнок пременопаузального віку з поширеним РГЗ. Метааналіз J.G. Klijn та співавторів показав, що ефективність комбінації агоністів гонадотропін-рилізінг гормонів (ГРГ) з тамоксифеном є вищою за таку агоніста ГРГ [30].

Переваги ад'ювантного застосування ЕТ при ER+ РГЗ спонукали до вивчення ендокринних агентів в неoad'ювантному режимі. З 2001 р. у ході кількох досліджень з невеликими розмірами вибірки [6, 8, 9, 11, 18, 19, 26, 32, 36, 37, 48, 51] вивчали ефективність НЕТ, було продемонстровано значну частоту відповідей у пацієнтів з ER+ РГЗ та зроблено припущення, що вона може бути альтернативою НПХТ зі значно нижчою токсичністю.

У 2015 р. було проведено метааналіз рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності НЕТ, що охопив 3490 пацієнок. Частота клінічних відповідей та pCR, а також частка органозберігаючих операцій були основними кінцевими точками. Вибрані дослідження було опубліковано з січня 2001 до грудня 2014 р., розміри вибірок коливалися від 44 до 374 пацієнтів. Вісімнадцять досліджень (90%) включали жінок у період постменопаузи; в одному дослідженні (5%) брали участь жінки в період пре- і постменопаузи, ще одне дослідження (5%) було зосереджено повністю на жінках пременопаузального віку. У ході досліджень порівнювали ефективність НПХТ проти НЕТ, НЕТ з тамоксифеном проти інгібіторів ароматази (ІА), аналізували різну тривалість терапії АІ, а також оцінювали ефективність НЕТ з додатковими агентами. Під час вивчення порівняльної ефективності НПХТ та НЕТ (GEICAM 2006-03, NEOCENT та V.F. Semiglazov зі співавторами) не виявлено статистично значущої різниці в частоті клінічної відповіді ($p=0,85$), частоті радіологічної відповіді ($p=0,12$), pCR ($p=0,25$) та частоті виконання органозберігаючих операцій ($p=0,07$). Однак дослідження GEICAM все ж продемонструвало перевагу, хоч і не статистично значущу, використання ХТ у жінок пременопаузального віку ($p=0,075$). Токсичність була значно нижчою в групі НЕТ у всіх 3 дослідженнях [3, 42, 47].

У випробуванні M. Mohammadianpanah та співавторів порівнювали комбінацію НПХТ з летрозолом та НПХТ у пацієнок у постменопаузальний період із ER(+) і ER(-)-пухлинами. Під час аналізу підгруп з ER(+)-пухлинами відмічена перевага для показника клінічної відповіді ($p=0,007$) і pCR ($p=0,04$) при додаванні ЕТ до ХТ [38].

У рандомізованих дослідженнях (серед яких дослідження PO24, IMPACT, PROACT) було доведено перевагу ІА над терапією із застосуванням тамоксифену в показниках клінічної ($p<0,001$) і радіологічної відповіді ($p<0,001$). Різниця в частоті pCR не продемонстровано ($p=0,60$) [17, 36, 37]. Щодо частки виконання органозберігаючих операцій, то виявлено значну перевагу у групах пацієнтів, які приймали ІА, порівняно з тамоксифеном ($p<0,001$). Токсичність була низькою у всіх дослідженнях, незалежно від обраної стратегії лікування [9, 17, 36, 37, 48].

У дослідженні ACOSOG Z1031 (Alliance) порівнювали 3 різних ІА, але не виявили значущої різниці в клінічній відповіді, зміні проліферативного індексу Ki-67 і передопераційного ендокринного прогностичного індексу (preoperative endocrine prognostic index — PEPI) серед пацієнтів, які отримували летрозол, анастрозол чи екземестан. Хірургічні результати були покращені у всіх 3 групах, 50,9% пацієнок, які вважалися лише кандидатами на мастектомію до початку лікування, було виконано органозберігаючі операції, 83,1% — проведено заплановані органозберігаючі оперативні втручання [19].

Також проводилися дослідження, у ході яких визначали оптимальну дозу препарату. Так, у дослідженні NEWEST порівнювали дозу фулвестранту 500 і 250 мг за 16 тиж до операції. Результати не показали істотної різниці в реакції пухлини ультрасонографічно у популяції ($p=0,47$), але вищу біологічну активність відмічено для дози 500 мг порівняно з 250 мг, що відповідає спостереженням при метастатичному РГЗ [32]. Слід зазначити, що фулвестрант мало вивчений при лікуванні жінок у період пременопаузи. Препарат показав свою клінічну ефективність у лікуванні по-

ширеного РГЗ у жінок постменопаузального віку, у тому числі доведено переваги використання дози 500 мг порівняно з 250 мг, що і спонукало до вивчення його ефективності при лікуванні РГЗ у жінок в період пременопаузи [1].

У деяких дослідженнях вивчали ефективність НЕТ з урахуванням тривалості лікування. У більшості випробувань НЕТ тривала від 3 до 6 міс. У дослідженні PTEX46 порівнювали тривалість прийому екземестану в дозі 25 мг/добу упродовж 6 чи 4 міс, втім відмінностей між групами в показниках клінічної відповіді не виявлено [26]. В інших дослідженнях прийом ІА понад 3 міс сприяв досягненню кращої клінічної відповіді та підвищенню частоти виконання органозберігаючих операцій [8, 16, 51].

У деяких дослідженнях порівнювали НЕТ у якості монотерапії з комбінованою терапією. Препаратами, що використовувалися в поєднанні з НЕТ у дослідженнях, були еверолімус, целекоксиб, золедронова кислота, гефітиніб, і лапатиніб, у дослідженні IMPACT пацієнтки отримували ІА з тамоксифеном. Порівняння монотерапії з комбінованою терапією не показало розбіжності щодо показника клінічної відповіді ($p=0,50$), однак подвійна терапія була пов'язана з вищим рівнем рентгенологічної відповіді ($p=0,008$). Досягнення pCR в групах загалом було низьким ($<10\%$). Про показники переходу від запланованої мастектомії до органозберігаючої операції не повідомляли [6, 11, 21, 23, 45, 49].

У жінок пременопаузального віку, які потребують призначення неoad'ювантної терапії, все ще вважається необхідним застосування ХТ, ЕТ не рекомендована у зв'язку з обмеженим досвідом її застосування у таких пацієнок. За рекомендаціями світових онкологічних товариств, якщо проведення ХТ є неможливим з причини відмови пацієнта або наявності супутніх захворювань, пацієнткам у період пременопаузи слід призначити операцію, а не НЕТ. Однак дослідження в цьому напрямі є доволі перспективними, враховуючи те, що передопераційна ХТ є менш ефективною у випадку гормонопозитивного РГЗ.

Водночас деякі автори розглядають ЕТ у якості альтернативного підходу, особливо для пацієнтів з неоперабельним РГЗ чи протипоказаннями до ХТ [31]. І хоча наразі існує дуже мало досліджень з вивчення ролі ЕТ в неoad'ювантному режимі в жінок у період пременопаузи, усі вони демонструють ефективність такого підходу.

R. Torrisi та співавтори ретроспективно вивчали ефективність летрозолу в поєднанні з аналогом ГРГ у якості неoad'ювантного лікування у 32 жінок у період пременопаузи з T2–4b РГЗ, за наявності експресії ER і PR у понад 10% клітин. Тільки в одній пацієнтки зареєстровано повну клінічну регресію; 15 пацієнок (47%) досягли часткової відповіді на проведене лікування. ЕТ індукувала зниження рівня проліферативної активності. Показник загальної 3-річної виживаності становив 76% [52].

У дослідженні STAGE порівнювали 24-тижневий неoad'ювантний прийом анастрозолу з тамоксифеном у 197 жінок пременопаузального віку (пацієнтки також приймали гозерелін — агоніст ГРГ). Дослідження продемонструвало перевагу анастрозолу над тамоксифеном у досягненні повної або часткової клінічної ($p=0,027$), радіологічної ($p=0,032$) відповіді на лікування, а також у кількості виконання органозберігаючих операцій (86 проти 68%) [36].

У дослідженні POWERPINC, у ході якого оцінювали доопераційний прийом тамоксифену протягом 7 днів у 44 пацієнтів (58% у період постменопаузи, 32% — пре- або перименопаузи), виявлено середнє зниження Ki-67 на 40% [12].

Більше досліджень за участю жінок в період пременопаузи було проведено при поширеному РГЗ, у них вивчали терапію ІА в поєднанні з агоністами ГРГ як у першій лінії лікування, так і в подальших.

R.W. Carlson та співавтори оцінювали ефективність анастрозолу та гозереліну в проспективному дослідженні II фази, що включало 35 пацієнок в період пременопаузи з люмінальним метастатичним або рецидивним РГЗ: 3,1% досягли повної,

а 34,4% — часткової відповіді; медіана часу до прогресування становила 8,3 міс [7].

Подібні результати в лікуванні першої лінії були виявлені в нерандомізованому дослідженні, проведеному К. Cheung та співавторами, в ньому було застосовано таку саму комбінацію анастрозолу та гозереліну в лікуванні 36 пацієнок (середній вік — 44 роки) з метастатичним РГЗ (n=28) та місцево-поширеним (n=8) РГЗ протягом 6 міс або більше (якщо прогресування не відбувалося раніше). У 24 пацієнок (67%) була досягнута клінічна відповідь (у 5% — повна відповідь, у 31% — часткова, у 31% — стабілізація захворювання) з медіаною часу до прогресування 12 міс [10].

І.Н. Park та співавтори у дослідженні II фази оцінювали ефективність летрозолу в поєднанні з гозереліном порівняно з летрозолом в монорежимі як гормональну терапію першої лінії терапії пацієнок у період пре- і постменопаузи з метастатичним РГЗ. Дослідження включало 73 пацієнтки: 35 у період пременопаузи і 38 — постменопаузи. Обидві групи відрізнялися тільки за віком та показниками безрецидивної виживаності, що були гіршими у пременопаузальних пацієнок. Відмінностей у показниках клінічної відповіді (77 проти 74%) та медіани до прогресування (9,5 проти 8,9 міс) між групами не виявлено [43].

Х. Liu та співавтори зосередилися на вивченні ефективності летрозолу у поєднанні з гозереліном у першій лінії терапії поширеного РГЗ у дуже молодих жінок: 35 пацієнок віком до 35 років з вперше виявленим поширеним РГЗ. Комбінація летрозолу з гозереліном продемонструвала результати, подібні до отриманих в ході інших досліджень: частота повної відповіді — 2,9%, а часткової — 22,9%; медіана виживаності до прогресування становила 9,6 міс. В жодному з означених досліджень не виявлено тяжких проявів токсичності, викликані комбінацією ІА з гозереліном [34].

У нечисленних дослідженнях, у ході яких вивчали ЕТ другої лінії у жінок в період пременопаузи, також продемонстровано високу ефективність комбінації ІА з аналогами ГРГ: покращення клінічної відповіді та показників виживаності без прогресування. У всіх дослідженнях, у яких вивчали ЕТ другої лінії, повідомляли про гарну переносимість лікування [22, 37, 41, 55].

У відомих дослідженнях з вивчення фулвестранту в другій лінії терапії метастатичного РГЗ R. Bartsch та співавтори виявили покращення клінічної відповіді на лікування у 58% випадків у разі використання фулвестранту та гозереліну в 26 жінок, попередньо пролікованих тамоксифеном чи ІА (у поєднанні з гозереліном) [5]. У рандомізованому дослідженні II фази Fulvestrant (F)/Goserelin (G) vs Anastrozole (A)/G vs G for Premenopausal Women (FLAG), NCT01266213 вивчено ефективність та безпеку застосування фулвестранту та гозереліну (F + G) порівняно з анастрозолом та гозереліном (A + G), а також з гозереліном у монорежимі (G) у жінок у період пременопаузи з позитивним за гормональними рецепторами (HR+) HER2-метастатичним РГЗ, які попередньо отримували тамоксифен. Медіана часу до прогресування була найдовшою у групі пацієнок, які отримували фулвестрант з гозереліном (16,3 міс) [29].

Наразі тривають дослідження з вивчення ролі ІА у пацієнок з РГЗ пременопаузального віку. Одним з них є рандомізоване дослідження III фази Neoadjuvant Aromatase Inhibitor (AI) With Ovarian Suppression Versus Chemotherapy in Premenopausal Breast Cancer Patients (COMPETE), NCT02532400, у якому проспективно порівнюють ефективність і безпеку неад'ювантного застосування ІА в поєднанні з аналогом ГРГ з ХТ у пацієнок в період пременопаузи з гормонзалежним РГЗ. У ході рандомізованого дослідження III фази Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial (PERCHE), NCT00066807 порівнюють ефективність (безрецидивну виживаність) застосування тамоксифену або екземестану з пригніченням функції яєчників з/без ад'ювантної ХТ у жінок в пременопаузальний період після операції при гормонпозитивному HER2-негативному РГЗ.

У дослідженні III фази НОВОЕ: A Phase 3 Study of Adjuvant Triptorelin and Tamoxifen, Letrozole, or Letrozole and Zoledronic Acid in Premenopausal Patients With Breast Cancer, NCT00412022, в 3 групи було рандомізовано пацієнтів, які отримують трипторелін з тамоксифеном або летрозолом, або летрозолом із золедроновією кислотою. Метою початкової версії дослідження було порівняння цих трьох методів лікування щодо втрати пацієнтом кісткової тканини. Профіль дослідження було змінено у листопаді 2009 р., а в ході його розширеної версії порівнюють показники безрецидивної виживаності у трьох групах пацієнок з раннім гормонпозитивним HER2-негативним РГЗ у період пременопаузи [44].

Крім поліпшення стратегії ЕТ, занепокоєння фахівців викликає ендокринна резистентність. Такі препарати, як еверолімус (інгібітор мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin) — mTOR) і палбоцикліб (інгібітор кінази CDK4-CDK6), схвалено для лікування жінок у постменопаузальний період з поширеними формами гормонпозитивного HER2-негативного РГЗ у поєднанні з ІА [53, 54]. Інші препарати, такі як інгібітор ran-PI3k, також продемонстрували ефективність у лікуванні метастатичного люмінального РГЗ. Хоча ці нові агенти можуть бути пов'язані з підвищеною токсичністю порівняно з ЕТ монопрепаратом, включення їх на ранніх етапах лікування РГЗ зараз активно вивчається з метою аналізу співвідношення ризиків та користі в ад'ювантному або неад'ювантному режимах лікування люмінального РГЗ.

Попередні результати вивчення інгібітора циклінзалежної кінази (палбоциклібу) та ІА (летрозолу) при метастатичному РГЗ у період постменопаузи продемонстрували переваги ефективності комбінації палбоциклібу з летрозолом у порівнянні з летрозолом у вигляді монотерапії, а саме: поліпшення об'єктивної відповіді та виживаності до прогресії (PALOMA-1, PALOMA-2). Дослідження PALOMA-3 показало чудові результати внаслідок додавання палбоциклібу до фулвестранту (медіана загальної виживаності покращилася на 6,9 міс при лікуванні палбоциклібом та фулвестрантом порівняно з плацебо та фулвестрантом (p=0,043), а медіана виживаності до прогресії становила 9,2 проти 3,8 міс відповідно (p<0,001)) [44].

На підставі цих попередніх досліджень проведено випробування II фази для оцінки безпеки та клінічної протипухлинної активності поєднання екземестану, гозереліну та палбоциклібу порівняно з капєцитабіном у пацієнтів пременопаузального віку з поширеним гормонпозитивним РГЗ (NCT02592746). Під час середнього періоду спостереження 14 міс показник виживаності без прогресії був вищим у групі НЕТ (p=0,0493) [56].

У ході багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування MONALEESA-7 III фази (NCT02278120) оцінили ефективність рибоциклібу (інгібітора циклінзалежної кінази 4/6) у комбінації з ЕТ (тамоксифен чи нестероїдний ІА та гозерелін) у жінок у період пременопаузи з поширеним гормон-рецепторпозитивним РГЗ. Додавання рибоциклібу до ЕТ сприяло значущому покращенню загальної виживаності (p=0,00973) та збільшенню періоду до прогресування захворювання [27, 53].

А от під час вивчення ефективності інгібітора пан-АКТ МК-2206 при РГЗ із PIK3CA-мутацією було виявлено, що додавання МК-2206 до анастрозолу не призводить до пригнічення проліферації та індукції апоптозу [35].

У дослідженні NeoPalAna брали участь пацієнтки з II–III клінічною стадією ER(+) HER2-негативного РГЗ [4]. Жінки в пременопаузальний період отримували додатково агоніст ГРГ з метою оваріальної супресії. Після первинної біопсії пацієнок лікували анастрозолом протягом місяця, потім виконували другу біопсію з подальшим додаванням палбоциклібу до режиму лікування. Наступну біопсію проводили через 14 днів для оцінки антипроліферативного ефекту додавання інгібітора CDK4/6 до ІА. Додавання палбоциклібу виявилось ефективнішим для досягнення Ki-67 <2,7%. Дослідження з пошуку агентів для подолання резистентності до НЕТ тривають.

Покращення хірургічних результатів є не єдиною перевагою НЕТ, оскільки оцінку відповіді на ЕТ можна використовувати для корекції лікування пацієнтів. Досягнення рCR після НЕТ не є звичайним результатом, тому і не може бути ефективним сурогатним маркером довгострокового результату у пацієнтів з ER(+) раннім РГЗ. Індуковані терапією зміни маркера проліферації Ki-67 і PEPI, частка післяопераційного значення ER, розміри пухлини, а також стан пахвових лімфатичних вузлів широко використовують у випробуваннях у якості маркерів відповіді на НЕТ [24].

Низьке значення показника Ki-67 у відповідь на НЕТ прогнозує хороший довгостроковий результат, а високі рівні індексу проліферації були пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву РГЗ. Головним доказом цього є 3 неoad'ювантних дослідження: IMPACT, P024 і ACOSG Z1031. Ki-67 визначали на 2-му тижні в IMPACT, на 16-му тижні в P024 і в період від 2 до 4 тиж — в ACOSG Z1031, маркер був прогностичним для безрецидивної виживаності, тоді як первинний показник Ki-67 не мав прогностичного значення [23, 49]. Таким чином, абсолютний рівень Ki-67 при лікуванні є корисним біомаркером з прогностичною здатністю, оскільки показує як проліферативну здатність пухлини, так і відповідь на ЕТ. Значення Ki-67 >10% через 2 або 4 тиж ЕТ запропоновано для ранньої ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком рецидиву. Майже 20% пацієток підпадають під цю категорію після НЕТ (IA) [20, 51].

У дослідженні P024, крім Ki-67, вивчали й інші пухлинні особливості: розмір пухлини, кількість пахвових лімфатичних вузлів і стан ER, виміряні в хірургічному зразку після НЕТ, пов'язані з віддаленими результатами в багатофакторному аналізі. Цей аналіз послужив створенню оцінки PEPI, що виявляє чутливу і резистентну хворобу як фактор ризику виникнення рецидиву. PEPI було розроблено для виявлення пацієнтів, найбільш чутливих до НЕТ, з низьким ризиком рецидиву після проведення НЕТ для подальшого можливого уникнення ад'ювантної ХТ [24]. Пацієнтів у групі з низьким ризиком PEPI відносять до PEPI=0. Для задоволення критеріїв PEPI=0 у патогістологічному зразку після НЕТ має бути відсутнє метастатичне ураження лімфатичних вузлів (статус pN0), а також стадія 1 або 2A (<5 см) і Ki-67 ≤2,7%. Також пухлина повинна мати виражений ER(+)-статус. Віддалені результати дослідження ACOSG Z1031 (порівняння 3 IA) дали можливість додатково оцінити прогностичну значимість показника PEPI. Через 5,5 року середнього періоду спостереження рецидив захворювання було виявлено у 3,7% пацієток з PEPI=0 проти 14,4% з індексом PEPI >0, коефіцієнт ризику рецидиву (PEPI=0/PEPI >0) = 0,27 (p=0,014). Дослідники дійшли висновку, що для пацієток з індексом PEPI=0 ризик розвитку рецидиву захворювання протягом 5 років є настільки низьким без ХТ, що є виправданим подальше призначення ад'ювантної ендокринної монотерапії [20].

Таким чином, підхід PEPI має подібні до рCR прогностичні властивості з рекомендованою ескалацією терапії (необхідністю призначення ХТ) для пацієнтів з індексом PEPI >0 і деескалацією терапії — з індексом PEPI=0.

Недоліком підходу PEPI є те, що точка відбору для інтенсифікації лікування або його деескалації відбувається через 4 або більше місяців після початку НЕТ. В ідеалі пацієнти з резистентним захворюванням мають бути ідентифіковані раніше для можливої корекції системного лікування.

Дослідження ACOSG Z1031B було присвячене визначенню рівня Ki-67 пухлини через 2–4 тиж лікування IA з метою виявлення пацієнтів для подальшого проведення стандартної ХТ. Однак тільки 2 із 35 пацієток, які перейшли на НПХТ, досягли рCR (5,7%). Причинами поганої відповіді на ХТ була виражена експресія ER в пухлині та постменопаузальний статус хворих. Прогноз у пацієнтів зі значенням Ki-67 >10% виявився поганим, незважаючи на застосування ХТ, що підкреслює стійкість до лікування пухлин, резистентних до ЕТ [30].

Серійна біопсія пухлини у підході PEPI дозволяє вивчати її геномну еволюцію і виявляти нові терапевтичні мішені, контролювати еволюцію пухлини у відповідь на терапію IA. Хоча підхід PEPI є перспективним, повернення до рCR як сурогатної кінцевої точки для довгострокового результату завжди можливе, якщо з'являться методи лікування, що дозволять досягати більш високих показників рCR при ER(+) HER2-РГЗ.

Тривають випробування з пошуку маркерів чутливості до НЕТ, наприклад, визначення рівня експресії ZNF217 [54]. Крім того, опираючись на успіх застосування Oncotype DX Breast Recurrence Score у визначенні категорії пацієток для можливості використання ад'ювантної ЕТ, існують дослідження, які доводять користь 21-генного тесту як предиктора клінічної відповіді на НЕТ [28] та користь молекулярного профілювання CARMINA 02 (для жінок у постменопаузальний період) [33]. Тривають дослідження з виявлення оптимального агоніста ГРГ [15] та ін.

Аналіз клінічних досліджень, які проводяться у світі, показав обнадійливі попередні результати використання НЕТ у пацієток з місцево-поширеним люмінальним РГЗ в пременопаузальний період та дозволив виявити питання, на які сучасна наука наразі не знайшла остаточної відповіді.

У Національному інституті раку та на базі Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансеру проведено дослідження з вивчення ефективності НЕТ. Здійснювалося спостереження за 74 хворими на РГЗ віком від 32 до 53 років з ІА–ІІІА (T2–3N0–2M0) стадіями захворювання.

До початку лікування хворі підлягали загальноклінічному обстеженню, у тому числі для виявлення супутніх захворювань. Усім хворим виконували рутинні лабораторні дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення групи крові та резус-фактора.

Згідно зі стандартами обстеження хворих на РГЗ, ступінь поширення пухлинного процесу визначали за даними клінічного огляду та рентгенологічних методів дослідження. Обов'язковим було виконання мамографії в прямій і боковій проекціях; крім оглядової, використовували прицільну мамографію з прямим збільшенням, аксиографію, комп'ютерну томографію органів грудної, черевної порожнини та малого таза. Також проводили комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) грудної залози і регіонарних лімфатичних вузлів, УЗД органів черевної порожнини та малого таза. Контроль ефективності на етапах лікування здійснювали за допомогою мамографії, УЗД регіонарних лімфатичних вузлів та комп'ютерної томографії органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза.

Усім хворим, включеним у дослідження, було виконано патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу. Патогістологічному дослідженню піддавали матеріал, отриманий у хворих при виконанні трепанобіопсії. У всіх хворих, що увійшли в дослідження, пухлини мали люмінальний А імуногістохімічний підтип.

З метою лікування пацієтки отримували тамоксифен 20 мг щодня на тлі оваріальної супресії, для чого агоніст ГРГ гозерелін вводили підшкірно 1 раз на місяць. Лікування проводили в середньому протягом 4 міс.

Оцінку ефективності неoad'ювантної гормонотерапії проводили за критеріями RECIST 1.1. Повної регресії у відповідь на лікування не спостерігали. У всіх випадках була отримана загальна клінічна відповідь. Часткова регресія пухлини була зафіксована у 68 пацієток (91,89±3,17%), стабілізація — у 6 (8,11±3,17%). Прогресування захворювання на тлі проведення терапії не зафіксовано. Радикальні оперативні втручання вдалося виконати у всіх випадках, 1 пацієтка (1,35±1,34%) відмовилася від проведення хірургічного лікування. Органозберігаючі операції було виконано 66 хворим (89,19±3,61%), радикальні мастектомії — 6 пацієткам (8,11±3,17%), в одному випадку виконано підшкірну мастектомію з одномоментним ендопротезуванням (1,35±1,34%). Висока частка виконаних радикальних, у тому числі органозберігаючих, оперативних втручань сприяла прискоренню соціальної адаптації та покращенню якості життя жінок.

Отримані нами попередні результати свідчать про високу ефективність та доцільність використання НЕТ у пацієнок з гормонпозитивним РГЗ в період менопаузи, що спонукає до подальших досліджень з метою отримання більш вірогідних даних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Семиглазов, В. Ф., Дашян, Г. А., Семиглазов В. В. (2015). Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология, радиология*, 1, 32–42.
2. Федоренко, З. П., Гулак, Л. О., Михайлович, Ю. Й., Горох, С. Л., Рижов, А. Ю., Сумкина, О. В., & Куценко, Л. Б. (2019). Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 20, 101. Retrieved from http://ncrui.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm.
3. Alba, E., Calvo, L., Albanell, J., De la Haba, J. R., ArcusaLanza, A., Chacon, J. I., ... Lluch, A. (2012). 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. *Ann Oncol.*, 23(12), 3069–3074. doi: 10.1093/annonc/nds132.
4. Arthur, L. M., Turnbull, A. K., Khan, L. R., & Dixon, J. M. (2017). Pre-operative Endocrine Therapy. *Curr Breast Cancer Rep*, 9, 202–209. doi: 10.1007/s12609-017-0255-6.
5. Bartsch, R., Bago-Horvath, Z., Berghoff, A., DeVries, C., Pluschnig, U., Dubsky, P., ... Steger, G. G. (2012). Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 48, 1932–1938. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.002.
6. Baselga, J., Semiglazov, V., van Dam, P., Manikhas, A., Bellet, M., Mayordomo, J., ...Rugo, H. S. (2009). 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*, 27(16), 2630–2637. doi: 10.1200/JCO.2008.18.8391.
7. Carlson, R. W., Theriault, R., Schurman, C. M., Rivera, E., Chung, C. T., Phan, S. C., ...Valero, V. (2010). Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*, 28, 3917–3921. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9565.
8. Carpenter, R., Doughty, J. C., Cordiner, C., Moss, N., Gandhi, A., Wilson, C., ... Skene, A. I. (2014). Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat*, 144(3), 569–576. doi: 10.1007/s10549-014-2835-8.
9. Cataliotti, L., Buzdar, A. U., Noguchi, S., Bines, J., Takatsuka, Y., Petrakova, K., Dube, P., & deOliveira, C. T. (2006). Comparison of anastrozolevs tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the PreOperative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*, 106(10), 2095–2103. doi: 10.1002/cncr.21872.
10. Cheung, K. L., Agrawal, A., Folkler, E., Dowsett, M., Robertson, J. F., & Winterbottom, L. (2010). Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer*, 46, 2936–2942.
11. Chow, L. W.-C., Yip, A. Y.-S., Loo, W. T.-Y., Lam, C.-K., & Toi, M. (2008). Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 111(1–2), 13–17.
12. Cohen, A. L., Salama, M. E., Wade, M., Serpico, V., Ostrander, E., Nelson, E., ...Neumayer, L. (2017). POWERPIINC (PreOperative Window of Endocrine Therapy Provides Information to Increase operative) trial: changes in tumor proliferation index and quality of life with 7 days of preoperative tamoxifen. *Breast*, 31, 219–223. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.016.
13. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., ... Peto, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378, 771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
14. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ...Peto, R. (2013). 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*, 381, 805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
15. Dellapasqua, S., Gray, K. P., Munzone, E., Rubino, D., Gianni, L., & Johanson, H. (2019). Neoadjuvant Degarelix versus triptorelin in premenopausal patients who receive letrozole for locally advanced endocrine-responsive breast cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 37(5), 386–395. doi: 10.1200/JCO.18.00296.
16. Dixon, J. M., Renshaw, L., Macaskill, E. J., Young, O., Murray, J., Cameron, D., ...Miller, W. R. (2009). Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*, 113(1), 145–151. doi: 10.1007/s10549-008-9915-6.
17. Eiermann, W., Paepke, S., Appfelstaedt, J., Lombart-Cussac, A., Eremin, J., Vinholes, J., ...Borgs, M. (2001). Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*, 12(11), 1527–1532. doi: 10.1023/a:1013128213451.
18. Ellis, M. J., Coop, A., Singh, B., Mauriac, L., Lombert-Cussac, A., Jänicke, F., ...Borgs, M. (2001). Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 19, 3808e16. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3808.
19. Ellis, M. J., Suman, V. J., Hoog, J., Lin, L., Snider, J., Prat, A., ...Olson, J. A. (2011). Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*, 29(17), 2342–2349. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6950.
20. Ellis, M. J., Suman, V. J., Hoog, J., Goncalves, R., Sanati, S., Creighton, C. J., ...Hunt, K. (2017). Ki67 proliferation Index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the american College of Surgeons Oncology group Z1031 trial (alliance). *J Clin Oncol*, 35(10), 1061–1069. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4406.
21. Fasching, P. A., Jud, S. M., Hauschild, M., Kümmel, S., Schütte, M., Warm, M., ...Lux, M. P. (2014). FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. *BMC Cancer*, 14(1), 66. doi: 10.1186/1471-2407-14-66.
22. Forward, D. P., Cheung, K. L., Jackson, L., & Robertson, J. F. (2004). Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 90, 590–594.
23. Guarneri, V., Generali, D. G., Frassoldati, A., Artioli, F., Boni, C., Cavanna, L., ...Conte, P. (2014). Double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase II neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 32(10), 1050–1057. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4737.
24. Guerrero-Zotano, A. L., & Arteaga, C. L. (2017). Neoadjuvant Trials in ER+ Breast Cancer: A Tool for Acceleration of Drug Development and Discovery. *Cancer Discov*, 7(6), 561–574.
25. Hind, D., Wyld, L., Beverley, C. B., & Reed, M. W. (2006). Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev*, 25(1), CD004272. doi: 10.1002/14651858.CD004272.pub2.
26. Hojo, T., Kinoshita, T., Imoto, S., Shimizu, C., Isaka, H., Ito, H., ...Fujiyara, Y. (2013). Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of pre-operative endocrine therapy. *Breast*, 22(3), 263–267. doi: 10.1016/j.breast.2013.03.002.
27. Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Colleoni, M., Franke, F., Chow, L., ...Tripathy, D. (2019). Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 381(4), 307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
28. Iwata, H., Masuda, N., Yamamoto, Y., Fujisawa, T., Toyama, T., Kashiwaba, M., ... Ohashi, Y. (2018). Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat*, 173(1), 23–133. doi: 10.1007/s10549-018-4964-y.
29. Kim, J. Y., Im, S. A., Jung, K. H., Ro, J., Sohn, J., Kim, J. H., ...Im, Y. H. (2018). Fulvestrant plus goserelin versus anastrozole plus goserelin versus goserelin alone for hormone receptor-positive, HER2-negative tamoxifen-pretreated premenopausal women with recurrent or metastatic breast cancer (KCSG BR10-04): a multicentre, open-label, three-arm, randomised phase II trial (FLAG study). *Eur J Cancer*, 103, 127–136. doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.004.
30. Kiljin, J. G., Blmeyer, R. W., Boccardo, F., Tominaga, T., Duchateau, L., & Sylvestre, R. (2001). Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*, 19, 343–353. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.343.
31. Kolberg, H. C., Aktas, B., & Liedtke, C. (2017). Clinical Utility of Neoadjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*, 12(2), 67–72. doi: 10.2174/1574887112666170201143321.
32. Kuter, I., Gee, J. M. W., Hegg, R., Singer, C. F., Badwe, R. A., Lowe, E. S., ... Harbeck, N. (2012). Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized phase II study. *Breast Cancer Res Treat*, 133(1), 237–246. doi: 10.1007/s10549-011-1947-7.
33. Liang, X., Briaux, A., Becette, V., Benoist, C., Boulai, A., Chemlali, W., ...Callens, C. (2018). Molecular profiling of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancers from patients treated with neoadjuvant endocrine therapy in the CARMINA 02 trial (UCBG-0609). *J Hematol Oncol*, 11(1), 124. doi: 10.1186/s13045-018-0670-9.
34. Liu, X., Qu, H., Cao, W., Wang, Y., Ma, Z., Li, F., & Wang, H. (2013). Efficacy of combined therapy of goserelin and letrozole on very young women with advanced breast cancer as first-line endocrine therapy. *Endocrine J*, 60, 819–828. doi: 10.1507/endocrj.e12-0434.
35. Ma, C. X., Suman, V., Goetz, M. P., Northfelt, D., Burkard, M. E., Ademuyiwa, F., ...Ellis, M. J. (2017). A Phase II Trial of Neoadjuvant MK-2206, an AKT Inhibitor, with Anastrozole in Clinical Stage II or III PIK3CA-Mutant ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 23(22), 6823–6832. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1260.
36. Masuda, N., Sagara, Y., Kinoshita, T., Iwata, H., Nakamura, S., Yanagita, Y., ... Noguchi, S. (2012). Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(4), 345–352. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4.
37. Miller, W. R., Dixon, J. M., Cameron, D. A., & Anderson, T. J. (2001). Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 79(1–5), 103–107. doi: 10.1016/S0960-0760(01)00149-2.
38. Mohammadianpanah, M., Ashouri, Y., Hoseini, S., Amadloo, N., Talei, A., Tahmasebi, S., ...Mosleh-Shirazi, M. A. (2012). The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. *Breast Cancer Res Treat*, 132(3), 853–861. doi: 10.1007/s10549-011-1814-6.
39. National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI) (2015). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. United States, Department of Health and Human Services, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Retrieved from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
40. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Retrieved from <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
41. Nishimura, R., Anan, K., Yamamoto, Y., Higaki, K., Tanaka, M., Shibuta, K., ...Teramukai, S. (2013). Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: results of the jmo bc08-01 phase II trial. *Oncol Rep*, 29, 1707–1713. doi: 10.3892/or.2013.2312.
42. Palmieri, C., Cleator, S., Kilburn, L. S., Kim, S. B., Ahn, S. H., Beresford, M., ... Coombes, R. C. (2014). NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 148(3), 581–590. doi: 10.1007/s10549-014-3183-4.
43. Park, I. H., Ro, J., Lee, K. S., Kim, E. A., Kwon, Y., Nam, B. H., ...Kang, H. S. (2010). Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol*, 28, 2705–2711. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5884.
44. Pistelli, M., DellaMora, A., Ballatore, Z., & Berardi R. (2018). Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. *Curr Oncol*, 25(2), e168–e175. doi: 10.3747/co.25.3735.
45. Polychronis, A., Sinnott, H. D., Hadjiminias, D., Singhal, H., Mansi, J. L., Shivapatham, D., ...Coombes, R. C. (2005). Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growthfactor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *Lancet Oncol*, 6(6), 383–391. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70176-5.
46. Preece, P. E., Wood, R. A., Mackie, C. R., & Cuschieri, A. (1982). Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6319), 869–870. doi: 10.1136/bmj.284.6319.869-a.
47. Semiglazov, V. F., Semiglazov, V. V., Dashyan, G. A., Ziltsova, E. K., Ivanov, V. G., Bozhok, A. A., ...Berstein, L. M. (2007). Phase 2 randomized trial of primary endocrine

therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*, 110(2), 244–254. doi: 10.1002/cncr.22789.

48. Smith, I. E., Dowsett, M., Ebbs, S. R., Dixon, J. M., Skene, A., Blohmer, J. U., ... Boeddinghaus, I. (2005). Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*, 23(22), 5108–5116. doi: 10.1200/JCO.2005.04.005.

49. Smith, I. E., Walsh, G., Skene, A., Lombart, A., Mayordomo, J. I., Detre, S., ...Dowsett, M. (2007). A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol*, 25(25), 3816–3822. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6578.

50. Swedish Breast Cancer Cooperative Group (1996). Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 88, 1543–1549. doi: 10.1093/jnci/88.21.1543.

51. Toi, M., Kuroi, K., Sato, N., Takei, H., Yamamoto, Y., Ohno, S., ...Sasano, H. (2011). Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci*, 102(4), 858–865. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01867.x.

52. Torrioni, R., Bagnardi, V., Pruneri, G., Ghisini, R., Bottiglieri, L., Magni, E., ... Colleoni, M. (2007). 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*, 97, 802–808. doi: 10.1038/sj.bjc.6603947.

53. Tripathy, D., Im, S. A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., ... Lu, Y. S. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(7), 904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

54. Vendrell, J. A., Solassol, J., Györfy, B., Vilquin, P., Jarlier, M., Donini, C. F., ...Cohen, P. A. (2019). Evaluating ZNF217 mRNA Expression Levels as a Predictor of Response to Endocrine Therapy in ER+ Breast Cancer. *Front Pharmacol*, 9, 1581. doi: 10.3389/fphar.2018.01581.

55. Yao, S., Xu, B., Li, Q., Zhang, P., Yuan, P., Wang, J., Ma, F., & Fan, Y. (2011). Goserelin plus letrozole as first- or second-line hormonal treatment in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Endocrine J*, 58, 509–516. doi: 10.1507/endocrj.k11e-020.

56. Yeon Hee Park, Tae Yong Kim, Gun Min Kim, Kyung Hae Jung, Seok Yun Kang, & In Hae Park (2019). A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *J Clin Oncol*, 37(15), 1007. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15.

Неoadьювантна ендокринна терапія боліх раком грудної залози пременопаузального віку. Огляд літератури і результати власних досліджень

І.І. Смолянка¹, О.Н. Іванкова¹, М.В. Ігнат², О.Ф. Лигурда¹, А.А. Ляшенко¹

¹Національний інститут рака, Київ

²Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Ужгород

Резюме. Використання неoadьювантною ендокринною терапією в комплексному лікуванні раку грудної залози у пацієнток в період пременопаузи залишається дискусійним. Проведено дослідження по вивченню ефективності

неoadьювантною ендокринною терапією у жінок пременопаузального віку з локально-розповсюдженим раком грудної залози. Загальний клінічний відповідь на лікування отримано у всіх пацієнток. Частинна регресія пухлики була зафіксована в 91,89% випадків, стабілізація — в 8,11%. В результаті проведеної терапії всі пацієнтки підлягали виконанню радикальних оперативних втручань, в тому числі органосохраняючі операції були виконані в 66% випадків (89,19%).

Ключові слова: рак грудної залози; неoadьювантна ендокринна терапія; пременопауза.

Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer premenopausal patients. Literature review and research results

I.I. Smolanka¹, O.M. Ivankova¹, M.V. Ignat², O.F. Lygyrda¹, A.O. Lyashenko¹

¹National Cancer Institute, Kyiv

²Transcarpathian Regional Clinical Oncology Dispensary, Uzhhorod

Summary. The use of neoadjuvant endocrine therapy in the breast cancer complex treatment in premenopausal patients remains controversial. We study the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy in premenopausal women with locally advanced breast cancer. Overall clinical response was obtained in all patients. Partial response was received in 91,89% of cases, stabilization in 8,11%. All patients underwent radical surgery, breast conserving surgery were performed in 89,19%.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy, premenopause.

Адреса:

Іванкова Оксана Миколаївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: +38 (044) 257-10-52
E-mail: oksana_ivankova@ukr.net

Correspondence:

Ivankova Oksana
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
Tel.: +38 (044) 257-10-52
E-mail: oksana_ivankova@ukr.net