

І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, М.Ф. Анікусько*, І.І. Любота*, Р.В. Любота

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

ВСТУП

Гормональна терапія (ГТ, антигормональна терапія) є важливим методом лікування хворих на гормонозалежний рак молочної залози (РМЗ) і полягає в нейтралізації різними методами (хірургічний, променевий, медикаментозний) негативного впливу гормонів на розвиток та/або прогресування гормонозалежних пухлин.

За визначенням G.N. Hortobagyi [10, 23], до місцево поширеного РМЗ належать:

1) пухлини великих розмірів – понад 5 см у найбільшому вимірі, або пухлини менших розмірів, які займають більшу частину маленької молочної залози;

2) пухлини будь-якого розміру, які поширюються на шкіру молочної залози, викликаючи виразки, набряк, або супроводжуються появою сателітів у шкірі молочної залози;

3) пухлини будь-яких розмірів із прямим поширенням на грудну стінку (ребра, міжреберні м'язи, передній зубчастий м'яз), крім грудних м'язів;

4) пухлини будь-яких розмірів, які супроводжуються метастазами в рухомих або фіксованих один до одного або до інших структур пахових лімфатичних вузлах на боці ураження;

5) пухлини будь-яких розмірів, які супроводжуються метастазами у внутрішньогрудних або надключичних лімфатичних вузлах на боці ураження.

За даними Національного канцер-реєстру України, 2009 року 14,3% хворих на рак молочної залози вперше звернулися по медичну допомогу, маючи III стадію захворювання (T3N1M0, T0-3N2-3M0, T4N0-3M0), і близько 25% хворих із II стадією захворювання, яка відповідає критеріям місцево поширеного (МП) РМЗ [1]. Тактика лікування, відповідно до рекомендацій The Systemic Therapy Focus Group (BHGI – Breast Health Global Initiative Summit, Будапешт, Угорщина, 2007), за МП РМЗ включає, як правило, 3 компоненти: передопераційний (системна хі-

міотерапія та/або гормонотерапія), оперативний (різного характеру радикальні операції) та поопераційний (променева, системна медикаментозна терапія або їх поєднання з обов'язковим включенням антигормональних препаратів за наявності рецепторів до естрогенів (РЕ) у пухлині) [2, 15].

За різними даними, показники 5-річного виживання у цій групі хворих залежно від схеми проведеного лікування коливаються від 40% до 80% [7].

Історія гормональної терапії РМЗ налічує понад 100 років. Її початок пов'язують із працями шотландського хірурга G. Beatson [3, 8], який 1896 року опублікував дані успішного лікування 3 із 10 прооперованих ним жінок, хворих на поширений РМЗ, яким було проведено двобічну овариєктомію. Гіпотеза про ефективність запропонованого Beatson лікування ґрунтувалася на особливостях лактації в овець. Він інтуїтивно дійшов висновку про існування "гуморального" контролю одного органа (молочної залози) іншим (яєчниками). Вже значно пізніше було визначено патогенетичну роль естрогенів у виникненні РМЗ [3, 5]. 1900 року було опубліковано клінічне повідомлення S. Boyd (лікарня Черінг Крос, Лондон, Велика Британія) про ефективність двобічної овариєктомії за РМЗ приблизно у кожній третій (37%) хворій [9]. Незважаючи на низьку ефективність, хірургічну кастрацію досить часто виконували на початку століття, надто за поширеного РМЗ. Як альтернативу хірургічній кастрації хворих на РМЗ 1922 року в клінічну практику було впроваджено променеву кастрацію. Проте у зв'язку з недосконалістю технічного забезпечення та методик променевої терапії того часу цей метод впливу на яєчники та їх здатність продукувати естрогени поступався хірургічній овариєктомії.

Встановлення ролі надниркових залоз і гіпофіза у синтезі естрогенів привело до впровадження нових підходів до гормональної тера-

пії РМЗ. С. Hugginsom і співавт. 1940 року вперше рекомендували виконання білатеральної адреналектомії після оваріектомії. А на початку 50-х років R. Juft і співавт. запропонували виконувати гіпофізектомію у хворих на поширений РМЗ. Хірургічна ендокринна терапія досить активно використовувалася 50-ми роками ХХ ст., натомість такі методи, як адреналектомія [3, 4, 19, 20] і гіпофізектомія [3, 5, 7] не знайшли широкого застосування через обмежений за тривалістю ефект і високу частоту ускладнень. На даний час хірургічні адренал- і гіпофізектомії становлять лише історичний інтерес.

Поряд із профілактичними хірургічними втручаннями як гормональну терапію у першій половині ХХ ст. використовували різні медикаментозні засоби. Спершу з цією метою використовували андрогени, зокрема, тестостерон (P. Ubrich, 1939 р.), і синтетичні естрогени (A. Haddou, 1944 р.), а з 1951 р. основне місце в лікуванні раку молочної залози посіли прогестини. Накопичені на той час дані беззаперечно свідчили про вплив естрогенів на виникнення та прогресування раку молочної залози. Проте незрозумілою залишалась низька ефективність гормонотерапії у хворих на РМЗ. Переломною подією в розвитку гормональної терапії РМЗ стало відкриття E. Jensen і H. Jacobson: 1962 року вони синтезували радіоактивний естрадіол. За його допомогою вперше вдалося визначити рецептори до естрогенів (РЕ) у тканинах-мішенях і їх рівень. Наявність рецепторів до естрогенів та їх кількість вказували на гормоночутливість пухлин, у тому числі РМЗ, і визначали ефективність гормонотерапії [16, 17]. Згодом поряд із визначенням РЕ стали використовувати також визначення рецепторів до прогестерону (РП), які є першою необхідною ланкою реакції клітини на прогестини та визначають її чутливість до відповідних препаратів. 1974 року результати перших клінічних спостережень прямої залежності ефективності гормонотерапії РМЗ від наявності у пухлині рецепторів до естрогенів було оприлюднено на науковій конференції, організованій Національним інститутом раку США (Бетезда, Меріленд). Підсумки цієї конференції мали величезний резонанс, і багатьма дослідниками конференція розглядається як поворотний етап у розробці принципів лікування РМЗ [25]. Представлені дані були більш ніж переконливими: протипухлинний ефект оваріектомії зареєстровано у 60% хворих із пухли-

нами, що містять рецептори до естрогенів (РЕ+ пухлини), і лише у 10% випадків – за пухлин, що не містять рецепторів до естрогенів (РП+ пухлини). З цього моменту подальші успіхи гормонотерапії раку молочної залози пов'язано із застосуванням ендокринних препаратів системної дії, до яких належать антиестрогени, прогестини, інгібітори ароматази (ІА), а також агоністи гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) [3, 18].

Неоад'ювантна гормонотерапія

1957 року Kennedy B.J. і співавт. опублікували результати лікування 27 пацієнток віком від 50 до 80 років (середній вік $65,8 \pm 1,7$ року) з первинно неоперабельним РМЗ, які перед операцією як гормонотерапію отримували діетилбестрол. Усім хворим вдалося виконати оперативне втручання, проте загальне 5-річне виживання хворих склало 15% [22].

Неоад'ювантна хіміотерапія почала широко застосовуватися у лікуванні хворих із місцево поширеним раком молочної залози на початку 70-х років ХХ століття. Метою проведення неоад'ювантної хіміотерапії було зменшення розмірів первинної пухлини та збільшення загального виживання хворих. Сьогодні завданнями неоад'ювантного медикаментозного лікування є вплив на мікрометастази, зменшення розміру пухлини та обсягу хірургічного втручання (до функціонально вигідних і органозберігаючих варіантів), визначення індивідуальної чутливості пухлини до застосованих протипухлинних препаратів.

Розвиток передопераційної гормонотерапії РМЗ пов'язано з дослідженнями, спрямованими на вивчення ролі тамоксифену як альтернативи хірургічному лікуванню. У неконтрольованих клінічних дослідженнях (Preece P.E. і співавт., Helleberg A. і співавт., Bradbeer J. і співавт., Alllan S.G. і співавт.), результати яких було опубліковано 80-ми роками ХХ століття, доведено ефективність тамоксифену за МП РМЗ у хворих похилого віку, яким через супутні захворювання радикальне хірургічне втручання було протипоказано. Проте у цих дослідженнях ефективність тамоксифену порівнювали з ефективністю не-радикальних (широка резекція, туморектомія) хірургічних втручань. Отримані результати стали підґрунтям для проведення рандомізованих досліджень. 1991 року було опубліковано результати дослідження CRC (Cancer Research Campaign). У ньому взяли участь 380 жінок віком понад 70 років, яких рандомізували у дві

групи. В одній групі хворим виконували радикальні оперативні втручання, в іншій пацієнтки приймали тамоксифен у щоденній дозі 40 мг. Медіана спостереження склала 34 міс., не було відзначено значущих відмінностей у загальному виживанні та якості життя хворих цих двох груп, натомість на тлі приймання тамоксифену зареєстровано більший рівень місцевих рецидивів (23% проти 8%) (Bates T. і співавт., 1991). Аналіз результатів цих досліджень показав безперспективність гормонотерапії РМЗ тамоксифеном як самостійного методу навіть у хворих похилого віку. Хірургічне втручання залишається основним методом лікування, проте не гарантує одужання через приховану системність захворювання та вимагає доповнення системним протипухлинним лікуванням: хіміотерапією та/або гормонотерапією.

У дослідженні, проведеному Dixon J.M. і співавт. (2001), порівнювали три групи пацієнток, які отримували як неоад'ювантну ГТ тамоксифен 20 мг щодня 3 міс. (65 хворих), летрозол (фемару) по 2,5 мг або 10 мг щодня також 3 міс. (24 хворих) і анастрозол (арімідекс) по 1 мг або 10 мг на добу протягом 3 міс. (17 хворих). Усі хворі були в постменопаузі, мали великих розмірів (понад 5 см) операбельні пухлини та високий вміст РЕ (понад 20 фмоль/мг білка). Через 3 міс. неоад'ювантної гормонотерапії в групі тамоксифену виявилось можливим виконати органозберігаючу операцію у 38 (58%) хво-

рих, в групі летрозолу – в усіх осіб і в групі анастрозолу – у 16 (94%) хворих. У цілому в даному дослідженні об'єктивну відповідь спостерігали у 92% хворих із РЕ+ місцево поширеним РМЗ.

Праця Dixon J.M. ініціювала наступні рандомізовані клінічні дослідження ефективності передопераційного лікування інгібіторами ароматази (летрозол, анастрозол) порівняно з антиестрогенами (тамоксифен) у хворих на РМЗ у постменопаузі з РЕ+/ПР+ пухлинами для досягнення поставлених перед неоад'ювантним лікуванням завдань. У цих дослідженнях як передопераційну терапію порівнювали ефективність летрозолу (2,5 мг/добу) і тамоксифену (20 мг/добу) (Letrozole P024), анастрозолу (1 мг/добу) і тамоксифену (20 мг/добу), а також їх комбінації (IMPACT), та арімідексу (1 мг/добу) проти тамоксифену (20 мг/добу) (PROACT) (табл. 1). У дослідженні P024 отримано вірогідні дані про збільшення кількості виконаних органозберігаючих операцій (ОЗО) після застосування перед операцією летрозолу порівняно з тамоксифеном. Анастрозол у дослідженнях IMPACT і PROACT також продемонстрував тенденцію до збільшення числа виконаних ОЗО порівняно з тамоксифеном, проте ці дані не мали статистичної вірогідності [10, 11, 29]. У результаті мета-аналізу цих досліджень було встановлено, що застосування у передопераційний період інгібіторів ароматази має вищу ефективність, ніж тамоксифену [30].

Таблиця 1

Результати letrozole P024, IMPACT і PROACT досліджень

Результати дослідження \ Назва дослідження	letrozole P024* (n=337)	IMPACT (n=330)	PROACT (n=451)
Характеристика хворих	Усі хворі не були кандидатами на ОЗО (14% випадків визнано неоперабельними)	Оцінку операбельності проведено лише у 220 хворих, із них 96 були кандидатами на ОЗО	386 хворих на початку дослідження потребували РМЕ або були визнані неоперабельними
Наявність гормональних рецепторів у пухлині	ЕР/ПР >10%	ЕР >1%	ЕР+/ПР+
Неоад'ювантна гормонотерапія	L протягом 4 міс. Т протягом 4 міс.	А протягом 12 тиж. А+Т протягом 12 тиж. Т протягом 12 тиж.	А протягом 3 міс. Т протягом 3 міс.
Клінічний ефект (ПР, ЧР)	55% (L) проти 36% (T); p<0,001	37% (A) проти 39% (A+T) проти 36% (T)	39,5% (A) проти 35,4% (T)
Кількість виконаних ОЗО	45% (L) проти 35% (T); p=0,022	44%(A) проти 24% (A+T) проти 31% (T)	43% (A) проти 30,8% (T) (n=314)

Примітка: А – анастрозол (1 мг/добу), L – летрозол (2,5 мг/добу), Т – тамоксифен (20 мг/добу), IMPACT – Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen, PROACT – Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen, РМЕ – радикальна мастектомія, ПР – повна регресія пухлини, ЧР – часткова регресія пухлини. * – медіана часу перед появою клінічного ефекту дорівнювала 66 днів у групі летрозолу та 70 днів у групі тамоксифену.

Заслугує на увагу і той факт, що у дослідженні Letrozole P024 було виявлено ефективність летрозолу за гіперекспресії пухлиною рецепторів епідермального чинника росту 2-го типу (Her2/neu) (15/17, 88%) порівняно з тамоксифеном (4/19, 21%, $p=0,0004$) [29].

2000 року за ініціативою Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group розпочалося проспективне багатоцентрове дослідження ABCSG-17, яке мало на меті вивчення ефективності застосування як неoad'ювантної терапії РМЗ стероїдного інгібітору ароматази екземестану. У дослідженні взяли участь 80 жінок віком 59 років і більше, хворих на гормон-позитивний рак молочної залози, які отримували екземестан по 25 мг на добу протягом 4 міс. Клінічного ефекту (повна регресія + часткова регресія) було досягнуто у 34% випадків, і у 76% випадків стало можливим виконання ОЗО [26].

Отже, висока ефективність як передопераційної ГТ гормон-чутливого МП РМЗ інгібіторів ароматази третього покоління (летрозол, анастрозол, екземестан) не викликає сумнівів. Натомість постає цілком закономірне питання вибору оптимального препарату з цієї групи для проведення неoad'ювантної гормонотерапії РМЗ.

2005 року за сприяння American College of Surgeons Oncology Group стартувало багатоцентрове рандомізоване дослідження ACOSOG-Z1031. Метою дослідження є порівняння ефективності застосування в неoad'ювантному режимі інгібіторів ароматази третього покоління (екземестан, летрозол, анастрозол) у жінок у постменопаузі, хворих на РМЗ із РЕ+ пухлинами. До дослідження включили 377 жінок у постменопаузі, хворих на рак молочної залози II або III стадії, у яких пухлини мали високий вміст рецепторів до естрогенів. Усі хворі на початку дослідження не були кандидатами на ОЗО. Після рандомізації пацієнтів розподілили на три групи: хворі у I групі отримували екземестан по 25 мг/добу, у II групі – летрозол по 2,5 мг/добу, у III групі – анастрозол по 1 мг/добу протягом 16-18 тижнів. На даний момент остаточні результати не оприлюднено, але попередні дані вказують на відсутність клінічно значущих відмінностей між даними лікарськими засобами в умовах застосування їх як індуктивної терапії РМЗ [13].

Застосування передопераційної гормонотерапії у жінок у пременопаузі

З січня 2002 по квітень 2004 року в Europe-

an Institute of Oncology (Мілан, Італія) проводилось дослідження оцінки ефективності протипухлинного ефекту летрозолу та агоністів гонадотропін-рилізінг гормону як неoad'ювантної терапії у жінок у пременопаузі, хворих на МП РМЗ. До дослідження включили 32 пацієнтки середнім віком 41,5 року (від 33 до 54 років) у пременопаузі з T2-T4 N0-N2 РМЗ, в яких експресію ЕР і ПР було виявлено у 10% і більше клітин. Гормональну терапію починали з пригнічення функції яєчників за допомогою внутрішньом'язового введення агоністів ГнРГ (трипторелін по 11,25 мг кожні 3 міс.). Після досягнення концентрації естрадіолу в крові, що відповідає менопаузі, хворі отримували летрозол по 2,5 мг на добу протягом щонайменше 3 місяців. Для контролю пригнічення функції яєчників щомісяця під час приймання летрозолу визначали рівень естрадіолу та гонадотропіну в крові. У 50% випадків вдалося досягти клінічно значущого ефекту (ПР+ЧР), у решти 16 хворих спостерігалась стабілізація процесу. 15 (47%) пацієнткам було виконано ОЗО, а іншим – радикальні мастектомії (РМЕ). Отже, застосування гормональної терапії перед операцією у хворих у пременопаузі є перспективним напрямом і вимагає подальшого вивчення [30].

Порівняння ефективності передопераційної хіміотерапії з гормонотерапією

У НДІ онкології імені проф. М.М. Петрова (Російська Федерація) проводили спеціальне порівняльне дослідження ефективності неoad'ювантної гормонотерапії (аромазин або арімідекс) та хіміотерапії (доксорубіцин + таксол, схема АТ). До дослідження увійшли 239 хворих на РМЗ у постменопаузі з РЕ+ та/або РП+ пухлинами T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0. Відповідно до рандомізації 118 жінок отримували неoad'ювантну хіміотерапію за схемою АТ (доксорубіцин 60 мг/м² + таксол 200 мг/м² кожні 3 тижні, 4 цикли); 121 – неoad'ювантну ГТ інгібіторами ароматази протягом 3 міс. (аромазин – екземестан по 25 мг/добу, 61 хвора; арімідекс – анастрозол по 1 мг/добу щодня, 60 хворих; табл. 2). Статистично вірогідної різниці у досягненні клінічного ефекту серед хворих, які отримували ЕТ і хіміотерапію, не виявлено. Проте знайдено очевидну тенденцію до збільшення частоти виконання органозберігаючих операцій у групі хворих, яким проводили неoad'ювантну гормональну терапію, порівняно з хіміотерапією (33% проти 24%, $p=0,058$; табл. 2).

Таблиця 2

**Ефективність різних видів неоад'ювантного медикаментозного лікування у хворих із
РЕ+/РП+ раком молочної залози у постменопаузний період**

Вид неоад'ювантного лікування	Доксорубіцин + таксол (n=118)	Гормонотерапія (n=121)	p
Результати лікування			
Клінічний ефект (ПР, ЧР)	63%	60%	0,5
Кількість виконаних ОЗО	24%	33%	0,058

3-річне безрецидивне виживання вірогідно не відрізнялось і склало 80,2% у групі хворих, які отримували хіміотерапію, та 78,6% – у групі гормонотерапії. У групі хворих, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію, найчастішими токсичними побічними ефектами III/IV ступеня були алопеція (79,3%), нейтропенія (43,1%), нейропатія (30%), кардіотоксичність (6,8%). Гормонотерапія переносилася хворими задовільно (припливи – 23%, рідкісні випадки артралгії – 6%). Отже, вперше було показано, що за ефективністю неоад'ювантна гормональна терапія (аромазин, арімідекс) не поступається хіміотерапії (схема АТ) за величиною об'єктивних відповідей на лікування, але значно легше переноситься пацієнтами. Тому передопераційна гормональна терапія інгібіторами ароматази може бути альтернативою хіміотерапії у літніх пацієнтів з РЕ+/РП+ пухлинами [27].

Показання для проведення передопераційної гормональної терапії

Найважливішим критерієм призначення ЕТ хворим на РМЗ є наявність рецепторів до естрогенів у пухлині. У хворих із високим вмістом РЕ у пухлині, скоріше за все, буде об'єктивний клінічний ефект від даного виду медикаментозного лікування. Наявність рецепторів до прогестерону в пухлині не враховується, адже вірогідних даних, які б свідчили про залежність ефективності гормонотерапії антиестрогенами, інгібіторами ароматази та агоністами ГнРГ, немає [12]. Вплив гіперекспресії Her2/neu у пухлині на ефективність передопераційної гормонотерапії вивчався в дослідженнях IMPACT і P024. Хоча гіперекспресія Her2/neu не виключає позитивної відповіді на неоад'ювантну ЕТ інгібіторами ароматази, позитивний Her2/neu статус пухлини пов'язано з низьким пригніченням маркера проліферації (Ki-67), що обумовлює стійкість пухлини до ЕТ [12, 29]. Найчастіше хворі на РМЗ із гіперекспресією Her2/neu, незалежно від наявності РЕ, в неоад'ювантному

режимі отримують поліхіміотерапію з обов'язковим введенням транстузумабу, що дозволяє досягти повної регресії пухлини у більшості випадків. Проте застосування комбінації транстузумабу з інгібіторами ароматази добре зарекомендувало себе за метастатичного РЕ+ раку молочної залози [21, 24], що може служити підґрунтям для подальшого вивчення ефективності цієї комбінації в неоад'ювантному режимі.

Одночасне застосування хіміотерапії та гормональної терапії в ад'ювантному режимі

Питання одночасного застосування цитостатиків і антиестрогенів у хворих на РМЗ залишається відкритим, що обумовлено неоднозначністю отриманих результатів досліджень. Так, наприклад, згідно зі St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer (2009), приймання тамоксифену рекомендовано починати після проведення хіміотерапії [14]. Передумовою для цього стали результати дослідження SWOG-8814 [6]. У дослідженні взяли участь 1558 хворих у постменопаузі з РЕ+ та/або РП+ РМЗ (Т1-3, N1-2), які після хірургічного лікування були рандомізовані на 3 групи. У I групі (n=381) пацієнтки отримували тамоксифен по 20 мг на добу протягом 5 років, у II групі (n=590) хворим проводили 6 циклів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою CAF (циклофосфамід по 100 мг/м² перорально з 1-го по 14-й день; доксорубіцин по 30 мг/м² і фторурацил по 500 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й день) з наступним прийманням тамоксифену по 20 мг на добу протягом 5 років. Хворі III групи (n=587) одночасно з ПХТ за схемою CAF (6 циклів) отримували тамоксифен по 20 мг на добу протягом 5 років, починаючи з першого дня введення цитостатиків. Отримані в дослідженні результати наведено у табл. 3. Відмінності 10-річного загального та безрецидивного виживання серед хворих II та III груп були на межі вірогідності (p=0,055).

Таблиця 3

10-річне безрецидивне та загальне виживання хворих на РМЗ залежно від схеми ад'ювантного лікування (SWOG-8814)

10-річне виживання	I група (T)	II група (CAF→T)	III група (CAF + T)
Безрецидивне	48%	60%	53%
Загальне	60%	68%	62%

ВИСНОВКИ

1. Попри понад 100-річну історію застосування гормонотерапії для лікування хворих на рак молочної залози питання про визначення показань до її призначення в неoad'ювантному режимі та прогнозування її ефективності залишається відкритим.

2. На даний час основним методом передопераційного системного лікування хворих на місцево поширений РМЗ є поліхіміотерапія. Проте результати рандомізованих досліджень з вивчення ефективності неoad'ювантної гормональної терапії PE+ та/або РП+ залежного РМЗ у жінок у постменопаузі дозволяють розглядати її як альтернативу хіміотерапії.

3. Оптимальними для проведення неoad'ювантної гормонотерапії є інгібітори ароматази третього покоління (летрозол, анастрозол, екземестан) щоденно протягом 3-4 міс. Застосування інгібіторів ароматази дозволяє досягти позитивних клінічних результатів у 40-60% випадків.

4. Розвиток передопераційної гормонотерапії має бути спрямований на вивчення особливостей її застосування у хворих у пременопаузі та пошук додаткових чинників (крім наявності PE та/або РП), які визначають позитивну відповідь на проведену терапію, що дозволить індивідуалізувати даний вид лікування та досягти максимальних клінічних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

- Бюллетень Национального канцер-регистра № 11 – "Рак в Украине, 2008-2009", Киев – 2010.
- Летягин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз). – М. 1996. – 160 с.
- Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. – С.-Пб.: Грифон, 1997. – 254 с.
- Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алматы, 2001. – 344 с.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. и др. Гормонотерапия операбельного рака молочной железы // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 79-87.
- Albain K.S., Barlow W.E., Ravdin P.M., Farrar W.B., Burton G.V., Ketchel S.J., Cobau C.D., Levine E.G., Ingle J.N., Pritchard K.I., Lichter A.S., Schneider D.J., Abeloff M.D., Henderson I.C., Muss H.B., Green S.J., Lew D., Livingston R.B., Martino S., Osborne C.K. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial // Lancet. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 2055-2063.
- Anderson B.O., Yip C.H., Smith R.A., et al. Guideline implementation for breast healthcare in low and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 // Cancer. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 2221-2243.
- Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // Lancet. – 1896. – Vol. 1, № 2. – P. 104-107.
- Boyd S. On oophorectomy in cancer in the breast // Br. Med. J. – 1900. Vol. 1, № 2. – P. 1161-1167.
- Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S., Bines J., Takatsuka Y., Petrakova K., Dube P., de Oliveira C.T. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative Arimidex Compared to Tamoxifen (PROACT) trial // Cancer. – 2006. – Vol. 106, № 10. – P. 2095-2103.
- Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., Dugan M., Borgs M. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study // Ann. Oncol. – 2001. – Vol. 11, № 12. – P. 1527-1532.
- Ellis M.J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombart-Cussac A., Janicke F., Miller W.R., Evans D.B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/

- or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, № 18. – P. 3808-3816.
13. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A., Parker J.S., Luo J., Deschryver K., Allred D.C., Esserman L.J., Untch K.W., Margenthaler J., Babiera G.V., Marcom P.K., Guenther J.M., Watson M.A., Leitch M., Hunt K., Olson J.A. 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 – ACO-SOG Z1031 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 17. P. 2342-2349.
 14. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 1319-1330.
 15. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., McNessee H.D. Treatment of locally advanced breast cancer // *Disease of the Breast*, Philadelphia: Lippincott-Raven. – 1996. – P. 585-589.
 16. Jensen E.V., Block G.E., Smith S., et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. In Hall T.C. (ed): Prediction on response in cancer therapy // *Monogr. Natl. Cancer Ins.* – 1971. – Vol. 34. – P. 55-70.
 17. Jensen E.V., Jacobson H.I. Basic guides to the mechanism of estrogen action // *Recent Prog. Norm. Res.* – 1962. – Vol. 18. – P. 387-414.
 18. Jonat W. Zoladex TM (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEB-RA Study // *Eur J Cancer.* – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 67-132.
 19. Jordan V.C. Origins of antiestrogens. In: Estrogens and Antiestrogens: Basic and Clinical Aspect. Lindsay R., Dempster D.W., Jordan V.C. (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven. – 1997. – № 11. – P. 9-20.
 20. Jordan V.C. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1988. – Vol. 11. – P. 197-209.
 21. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., Bapsy P.P., Vaid A., Wardley A., Tjulandin S., Jahn M., Lehle M., Feyereislova A., Revil C., Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 33. – P. 5529-5537.
 22. Kennedy B.J., Kelley R.M., White G., Nathanson I.T. Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer // *Cancer.* – 1957. – Vol. 10, № 5. – P. 1055-1075.
 23. Lerner L.J., Holthaus F.J., Thompson C.R. A non-steroidal estrogen antagonist 1-p-2 diethylaminoethoxyphenyl -1-phenyl 2-p-methoxyphenylethanol // *Endocrinology.* – 1958. – Vol. 63, № 2. – P. 215-318.
 24. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L., Wong Z.W., Kommarreddy A., Novielli N., Mann G., Tao Y., Ellis M.J. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 102, № 1. – P. 43-49.
 25. McGuire W.L., Carbone P.P., Volmer E.P. et al. Estrogen receptors in human breast cancer // *New York: Raven Press.* – 1975. – 232 p.
 26. Mlineritsch B., Tausch C., Singer C., Luschin-Ebengreuth G., Jakesz R., Ploner F., Stierer M., Melbinger E., Menzel C., Urbania A., Fridrik M., Steger G., Wohlmuth P., Gnant M., Greil R. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17) // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 112, № 1. – P. 203-213.
 27. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Melnikova O.A., Paltuev R.M., Kletzel A., Bernstein L.M. 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.
 28. Seo J.H., Kim Y.H., Kim J.S. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2009. – Vol. 63, № 2. – P. 261-266.
 29. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Blohmer J.U., Ashley S.E., Francis S., Boeddinghaus I., Walsh G. 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.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 5108-5116.
 30. Torrisi R., Bagnardi V., Pruneri G., Ghisini R., Bottiglieri L., Magni E., Veronesi P., D'Alessandro C., Luini A., Dellapasqua S., Viale G., Goldhirsch A., Colleoni M. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 97, № 6. – P. 802-808.

РЕЗЮМЕ

**Предоперационная гормональная терапия
местно распространенного рака молочной
железы**

**И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, М.Ф. Аникусько,
И.И. Любота, Р.В. Любота**

Гормональная терапия местно распространенного рака молочной железы (МР РМЖ) имеет более чем 100-летнюю историю. Эффективность её применения в адъювантном режиме подтверждена результатами многих рандомизированных исследований, однако в качестве индуктивной медикаментозной терапии антигормональные средства используются редко. Изучение эффективности неoadъювантной гормонотерапии РЭ+ и/или РП+ РМЖ у женщин в менопаузе показало высокую частоту объективных ответов опухоли, составляющую 40-60%. Оптимальными средствами для проведения неoadъювантной гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, экземестан) при ежедневном приёме в течение 3-4 мес. Одной из актуальных задач современной гормонотерапии является изучение дополнительных предиктивных факторов (кроме наличия РЭ и РП), определяющих чувствительность опухоли к терапии и позволяющих индивидуализировать схемы лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная гормонотерапия, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы.

SUMMARY

**Preoperative hormone therapy of locally advanced
breast cancer**

**I. Shchepotin, A. Zotov, N. Anikusko,
I. Lubota, R. Lubota**

Endocrine therapy for locally advanced breast cancer (LABC) has more than a 100-year history. Efficiency of its use in adjuvant therapy confirmed by the results of many randomized trials, however, as neoadjuvant antihormonal drug therapy induction drugs are rarely used. The results of many randomized trials on the efficacy of neoadjuvant hormonal ER + and/or ER + breast cancer in postmenopausal women indicate a high response rate from the tumor which allows to achieve objectives neoadjuvant therapy in 40-60% of patients. Optimal drugs for neoadjuvant hormone therapy are aromatase inhibitors of the third generation (letrozole, anastrozole, exemestane) daily for 3-4 months. Preoperative endocrine therapy development aimed at identifying additional factors (besides the presence of ER and/or RP) which define a positive response from the tumor to treatment and individualize this treatment and maximize clinical outcomes.

Key words: breast cancer, neoadjuvant hormone therapy, antiestrogens, aromatase inhibitors.

Дата надходження до редакції 27.05.2011 р.