

## НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, В.Г. Иванов

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

*Неoadьювантная (предоперационная) эндокринотерапия – относительно новое направление в комплексном лечении рака молочной железы. При опухолях, превышающих 5 см (категория T3 в классификации TNM), или наличии множественных метастазов в подмышечных лимфатических узлах, традиционно назначают химиотерапию безотносительно уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Вместе с тем проведение международных клинических исследований с участием российских онкологических центров показали высокую эффективность неoadьювантной эндокринотерапии с использованием летрозолола (Фемары) и других ингибиторов ароматазы нового поколения, низкая токсичность которого представляется особенно важной для пожилых пациенток с тяжелой сопутствующей патологией.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормональные рецепторы, неoadьювантная эндокринотерапия, неoadьювантная химиотерапия, летрозол, тамоксифен

**К**линическая польза эндокринной терапии у больных гормоночувствительным раком молочной железы (РМЖ) хорошо установлена. В течение многих лет 5-летнее лечение тамоксифеном было “золотым” стандартом адьювантной терапии. Разработка гормональных препаратов нового поколения обеспечила возможность выбора более эффективного лечения [1–3]. В то же время неoadьювантная эндокринотерапия (НАЭТ) стала применяться относительно недавно, и ее результаты слабо отражены в литературе [4]. НАЭТ – эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Новое поколение ингибиторов ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан) чаще, чем тамоксифен, вызывают объективный регресс опухоли, что в свою очередь нередко позволяет выполнять органосохраняющие операции. Больные РМЖ с высоким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов (по шкале Allred  $\geq 6$  баллов) получают наибольший выигрыш от НАЭТ в связи с более частым регрессом опухоли [5]. Оптимальная продолжительность НАЭТ требует уточнения.

Еще совсем недавно неoadьювантная терапия РМЖ заключалась преимущественно в проведении цитотоксической химиотерапии. Она позволяет уменьшить размер опухоли для выполнения органосохраняющих операций и избежать мастэктомии. Эндокринное лечение сейчас рассматривается как привлекательная альтернатива химио-

терапии при положительных гормональных рецепторах в опухолях пожилых пациенток, многие из которых не в состоянии перенести токсическую химиотерапию [6].

### Тамоксифен в НАЭТ

НАЭТ первоначально была оценена у пожилых пациенток с местнораспространенным РМЖ [7]. В ранних исследованиях использовался тамоксифен, но при отборе больных не учитывали наличия эстрогенных (ЭР) и прогестероновых (ПР) рецепторов для идентификации наиболее чувствительных к гормонотерапии опухолей.

Было выполнено немало исследований II фазы и несколько исследований III фазы [8], главной целью которых было определение эффективности использования тамоксифена как единственного или основного компонента лечения по сравнению со стандартным лечением (операция + тамоксифен в адьювантном режиме).

Tan S.M. [9] провел проспективное рандомизированное исследование III фазы с участием 108 пременопаузальных больных местнораспространенным РМЖ. У этих пациенток multimodalное лечение (неoadьювантная химиотерапия + радикальная мастэктомия + послеоперационная лучевая терапия + адьювантный тамоксифен) сравнивалось с монотерапией тамоксифеном. После периода наблюдения, равного в среднем 52 месяцам, между этими схемами лечения не было выявлено достоверных отличий показателей

общей и безрецидивной выживаемости. Однако местнорегионарный рецидив опухоли развивался раньше у больных, получавших один тамоксифен.

В других исследованиях сравнивали первичную эндокринотерапию одним тамоксифеном с хирургическим вмешательством  $\pm$  тамоксифен. В двух исследованиях тамоксифен сравнивали с хирургическим вмешательством [10, 11], в двух других – с хирургическим вмешательством и последующим адьювантным применением тамоксифена [12, 13]. После периода наблюдения, составлявшего от 34 до 74 месяцев, не отмечено достоверных отличий показателей общей и безрецидивной выживаемости между лечебными группами. Однако, как и в исследовании Tan S.M. [9], время до первого местнорегионарного рецидива было значительно короче, чем можно было ожидать, в группе пациенток, получавших один тамоксифен.

Потенциальной проблемой при использовании тамоксифена в качестве НАЭТ является продолжительный период, необходимый для достижения постоянного “терапевтического” уровня препарата в плазме (до 5 недель), в то время как новые ингибиторы ароматазы достигают терапевтических концентраций в течение нескольких дней [6].

### Ингибиторы ароматазы: роль летрозолола (Фемары)

Первое исследование неoadьювантного применения летрозолола (Фемары) у пациентов с местно-распространенным

РМЖ или крупными операбельными опухолями проведено Dixon J.M. [14]. Обнадёживающие данные, свидетельствующие о том, что Фемара превосходит мегестрол и аминоклутетимид во 2-й линии терапии, дали основание считать, что неоадъювантное применение наилучшим образом подходит для оценки эффективности Фемары. В исследовании I фазы Dixon J.M. [14] проводил лечение Фемарой 24 женщин в постменопаузе с ЭР-позитивными опухолями в дозах 2,5 и 10,0 мг ежедневно в течение 3 месяцев. У больных, получавших Фемару в дозе 2,5 мг ежедневно, наблюдалось 5 полных и 7 частичных ответов. Среди получавших более высокую дозу Фемары (10 мг ежедневно) наблюдалось 9 частичных ответов и у 3 больных — стабилизация заболевания. При ультразвуковой (УЗИ) и маммографической оценке в группе пациенток, получавших дозу 2,5 мг, у 1 отмечался полный ответ, у 9 — частичный и у 2 — стабилизация заболевания. Среди женщин, получавших высокую дозу препарата (10 мг), у 8 наблюдался частичный ответ и у 4 — стабилизация опухолевого процесса. У 8,3 % больных, получавших Фемару в дозе 2,5 мг, наблюдался полный патоморфологический регресс опухоли. После лечения в течение 3 месяцев у 62,5 % больных стало возможным выполнение органосохраняющих операций, хотя до лечения Фемарой у них планировалась мастэктомия. Это краткосрочное исследование не позволило определить, ассоциируется ли неоадъювантное лечение Фемарой с улучшением общей и безрецидивной выживаемости. Однако благоприятные непосредственные результаты поощрили проведение других исследований.

Miller W.R. и соавт. [15] выполнили небольшое по числу больных исследование, включившее постменопаузальных женщин с крупными (T2–4) опухолями и высоким уровнем экспрессии ЭР ( $\geq 20$  фмоль/мг белка). Больные ежедневно получали в качестве НАЭТ терапии или Фемару (2,5 мг,  $n = 12$ ; 10 мг,  $n = 12$ ), или анастрозол (1 мг,  $n = 12$ ; 10 мг,  $n = 12$ ) или тамоксифен (40 мг,  $n = 24$ ). После 3 месяцев лечения ингибиторы ароматазы чаще вызыва-

ли частичный регресс опухоли: 88 и 70 % для Фемары и анастрозола соответственно против 46 % — для тамоксифена ( $p = 0,0001$ ).

Иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67 (ядерный белок) и РП как маркеры эстрогенной активности обеспечило объективную оценку главных биологических эффектов терапии ингибиторами ароматазы и тамоксифеном. Лечение Фемарой и анастрозолом сопровождалось уменьшением окрашивания Ki-67. Этот эффект наблюдался безотносительно величины клиничко-патоморфологического ответа. Уменьшение Ki-67 наблюдалось и при лечении тамоксифеном, но иногда случалось парадоксальное нарастание Ki-67, т. е. активация пролиферативных процессов. Этот эффект может объясняться накоплением резистентных к тамоксифену высокопролиферирующих опухолевых клеток.

Лечение Фемарой и анастрозолом ассоциировалось с “падением” частоты ПР-позитивных опухолей, а терапия тамоксифеном приводила к уменьшению экспрессии ПР только в 20 % случаев. С учетом того, что ПР являются своего рода маркерами функционирования и активности эстрогензависимого патогенетического “пути”, падение уровня их экспрессии совпадает с механизмом эстрогенной “депривации”, вызываемой ингибиторами ароматазы.

Наиболее крупным исследованием НАЭТ стало рандомизированное двойное слепое многоцентровое испытание P024 с участием коллектива НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. Это исследование было проведено с целью сравнения противоопухолевой активности Фемары с активностью тамоксифена у 337 постменопаузальных женщин с ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным первичным нелеченым РМЖ. В соответствии с рандомизацией пациентки получали ежедневное лечение Фемарой (2,5 мг) или тамоксифеном (20 мг) в течение 4 месяцев. До начала терапии ни одна из больных не считалась кандидатом на выполнение органосохраняющей операции, а 14 % женщин имели неоперабельные опухоли.

Главной целью исследования было сравнение клинического общего отве-

та (полный ответ + частичный ответ) на лечение. Вторичными целями были оценки объективного ответа, определяемого с помощью УЗИ и маммографии, а также числа больных, которым стало возможно выполнение органосохраняющих операций в результате неоадъювантного лечения [16]. В этом исследовании ответ опухоли на лечение был связан со статусом гормональных рецепторов. Более частый объективный ответ наблюдался у пациенток, опухоли которых впоследствии (после исследования операционного препарата) подтверждались как ЭР-позитивные. При любом уровне экспрессии эстрогенов частота ответов опухоли на Фемару была выше, чем на тамоксифен.

Кроме того, было изучено значение экспрессии в опухоли *erb-B1* и *erb-B2*. Выявлено высокое различие частоты ответов ЭР-позитивных опухолей с повышенной экспрессией *erb-B1* и/или *erb-B2*: 88 % объективных ответов в группе женщин, получавших Фемару, и лишь 21 % ответов в группе больных, получавших тамоксифен ( $p = 0,0004$ ). С другой стороны, при ЭР-позитивных опухолях, не экспрессирующих *erb-B1* и/или *erb-B2*, частота клинических ответов на лечение оказалась схожей: 52 % — для Фемары и 42 % — для тамоксифена ( $p = 0,078$ ) [17]. Частота клинических объективных ответов на Фемару равнялась 55 против 36 % при лечении тамоксифеном ( $p = 0,001$ ).

На основании того, что объективный ответ при 4-месячном лечении Фемарой оказался высоким, некоторые авторы начали проверку гипотезы: увеличивается ли частота объективных ответов опухоли при более продолжительном неоадъювантном лечении? В открытое клиническое испытание Paerke S. [18] были включены 33 больные РМЖ, получавшие Фемару (2,5 мг ежедневно) в течение от 4 до 8 месяцев. Автор сообщил, что такая, более длительная терапия привела к достоверному уменьшению размера опухоли ( $p = 0,0393$ ). Более того, у 60 % больных, получавших предоперационное лечение Фемарой свыше 4 месяцев, наблюдался объективный ответ в сравнении с 57 % у пациенток, получавших более кратковременное лечение.

Аналогичное исследование, в которое были включены 142 женщины в постменопаузе с ЭР-позитивными опухолями, выполнил Renshaw L. [19]. Первоначальный клинический ответ оценивался после 3 месяцев лечения Фемарой (2,5 мг ежедневно). “Не отвечающие” на лечение больные и те, у кого оказалось возможным выполнение органосохраняющих операций, лечились хирургически. Остальные пациентки продолжали получать Фемару на протяжении 6–12 месяцев. В первые 3 месяца лечения наблюдалось 9,5 % полных ответов, через 6 месяцев – 29,0 %, а к 12-му месяцу лечения – 36,0 %. Таким образом, у пациенток, чьи опухоли отвечают на Фемару после 3 месяцев лечения, можно ожидать дальнейшего уменьшения объема опухоли при продолжении лечения. Иными словами, пролонгация НАЭТ улучшает непосредственные результаты лечения у больных, изначально чувствительных к гормонотерапии.

В исследовании Dixon J.M. [6] 83 постменопаузальные больные получали НАЭТ Фемарой в течение 3 месяцев. Они были разделены по уровню экспрессии стероидных рецепторов по шкале Allred [20]. Известно, что расчет уровня экспрессии варьируется от 0 до 8 баллов в зависимости от интенсивности окраски опухолевых клеток и пропорции позитивно окрашенных клеток. Dixon J.M. и соавт. [6] попытались соотнести изменение объема опухоли, определяемого клиническими методами и УЗИ, с уровнями экспрессии рецепторов эстрогенов по шкале Allred. У 60 больных опухоли были отнесены к категории 8 (самая высокая экспрессия рецепторов), а у 23 – к категории 6 или 7 (также достаточно высокая экспрессия стероидных рецепторов). Оказалось, что частота объективных ответов на лечение при клиническом исследовании (пальпации) и УЗИ почти не зависела от уровня экспрессии рецепторов: у пациенток с высокой экспрессией (8 баллов) объективный ответ наблюдался в 80 % случаев, а с экспрессией 6–7 баллов – в 74 %. Однако достоверно более часто уменьшение объема опухоли наблюдалось в группе больных с наиболее высоким (8 баллов) уровнем экспрессии ЭР.

## Перспективы НАЭТ

Судя по данным литературы и результатам собственных исследований, НАЭТ представляется высокоэффективным и перспективным методом лечения РМЖ. Для достижения объективного ответа опухоли на лечение и выполнения органосохраняющих операций использование ингибиторов ароматазы нового поколения (летрозол, анастрозол, экземестан) предпочтительнее тамоксифена.

Отбор больных для неоадьювантной системной терапии должен прежде всего основываться на гормоночувствительности опухоли. При этом наибольшая польза от НАЭТ наблюдается у пациенток с высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов (по шкале Allred  $\geq 6$  баллов). Ингибиторы ароматазы способны вызывать ответ опухоли и при относительно низком уровне экспрессии ЭР и ПР, в то время как тамоксифен не обладает такими свойствами. Поэтому было бы важно оценить корреляцию между степенью экспрессии стероидных рецепторов (по шкале Allred в баллах от 0 до 8 или количественное определение биохимическим методом от 10 до 300 и выше фмоль/мг белка) и “пороговыми” значениями доз тамоксифена и ингибиторов ароматазы. Такой анализ может быть осуществлен только в условиях клинических испытаний, а не в обычной практике.

У пациенток с гормоннезависимыми опухолями не отмечено объективного ответа на терапию как ингибиторами ароматазы, так и тамоксифеном [16]. Однако в ответ на неоадьювантную химиотерапию, включающую таксаны, у женщин с ЭР-отрицательными опухолями патоморфологический полный регресс наблюдался в 4 раза чаще, чем у пациенток с ЭР-позитивными опухолями [21, 22].

С помощью иммуногистохимического определения маркера пролиферации Ki-67 и ПР возможно объективное измерение биологических эффектов эндокринотерапии и отличий ингибиторов ароматазы от тамоксифена. В противоположность тамоксифену лечение Фемарой и анастрозолом сопровождается уменьшением частоты определения Ki-67 и снижением числа

ПР-позитивных опухолей. Уже упоминалось, что ингибиторы ароматазы эффективны безотносительно уровня экспрессии erb-B2, тогда как тамоксифен малоэффективен при erb-B2-позитивных опухолях [17, 23].

Что касается продолжительности неоадьювантной системной терапии, то практически ее стандартом является проведение 4–6 циклов до операции, что представляется достаточным сроком для определения чувствительности опухолей к лечению. Оптимальная продолжительность НАЭТ в точности не установлена. По уже упоминавшимся данным Раерке S. [18], у больных, получавших Фемару в неоадьювантном режиме в течение 8 месяцев, отмечен более частый регресс опухоли по сравнению с 4-месячным лечением. В исследовании Renshaw L. [19] отмечено, что у больных, опухоли которых объективно отвечают на лечение Фемарой в течение 3 месяцев, можно ожидать дальнейшего уменьшения объема опухоли при продолжении лечения (9,5 % объективных ответов после 3 и 36 % – после 12 месяцев терапии).

Практически все опубликованные исследования характеризуются слишком коротким периодом наблюдения для того, чтобы можно было определить, приводит ли лечение ингибиторами ароматазы к улучшению выживаемости больных РМЖ? Пациентки, получающие НАЭТ, находятся в пожилом возрасте и имеют немало сопутствующих заболеваний. Многие из них, несмотря на наличие местнораспространенного заболевания, могут погибать от других причин, не связанных с прогрессированием РМЖ. Поэтому объективно оценить долгосрочную выживаемость у этих больных достаточно сложно.

Пока еще не проведено крупных рандомизированных исследований по сравнению НАЭТ с неоадьювантной химиотерапией, т. к. больные, получающие последнюю, чаще всего имеют ЭР-отрицательные опухоли и находятся в пременопаузальном возрасте. Практически имеется только два исследования, в которых такое сравнение все же проводится [24, 25]. В этих исследованиях постменопау-

зальные женщины с ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным РМЖ после рандомизации получали неoadъювантную химиотерапию (доксорубин + паклитаксел, 4 цикла) или НАЭТ (анастрозол 1 мг ежедневно или экземестан 25 мг ежедневно в течение 3 месяцев). Объективный ответ опухолей на лечение оценивался в соответствии с критериями ВОЗ — с помощью пальпации, маммографии и УЗИ. Показатели общего объективного ответа оказались статистически схожими в обеих группах. Средняя продолжительность периода до клинического ответа равнялась 57 дням в группе эндокринотерапии и 51 дню в группе химиотерапии ( $p > 0,05$ ). Патоморфологический полный ответ в первичной опухоли наблюдался у 5,9 % пациенток, получавших не-

адъювантную химиотерапию, и лишь у 3,2 % больных, получавших НАЭТ.

Органосохраняющие операции были выполнены у 33 % больных из эндокринной группы и у 23,9 % пациенток из группы химиотерапии ( $p = 0,058$ ). При высоком уровне экспрессии ЭР (по шкале Allred  $\geq 6$  баллов) наблюдалась тенденция к повышению частоты полных клинических ответов (70 против 60 %) и выполнения органосохраняющих операций (42,8 против 23,7 %) в группе больных, получавших НАЭТ.

За период наблюдения, составивший в среднем 36 месяцев, местный рецидив выявлен в 3,3 % случаев в эндокринной группе и в 3,4 % — в группе химиотерапии ( $p > 0,5$ ). Основные гематологические и негематологические осложнения досто-

верно чаще встречались у пациенток, подвергшихся химиотерапии. Среди больных, получавших эндокринотерапию, серьезных токсических событий не было. Не отмечено случаев смертельных исходов во время проведения неoadъювантной системной терапии.

## Заключение

Таким образом, НАЭТ ингибиторами ароматазы представляется эффективным и безопасным методом лечения ЭР-позитивного РМЖ у женщин в постменопаузе. Такое лечение представляется реальной альтернативой химиотерапии у пожилых пациенток с ЭР-позитивными и/или ПР-позитивными опухолями, особенно при крупных опухолях, относящихся к категории T3–4N0–1M0.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М.Л. Фемара (летрозол) — новые возможности гормонотерапии больных местнораспространенным и диссеминированным раком молочной железы // Современная онкология. 2008. № 1. С. 28–31.
2. Переводчикова Н.И. Место ингибиторов ароматазы (Фемара) в современной гормонотерапии рака молочной железы // Современная онкология. 2008. № 1. С. 23–27.
3. Стенина М.Б. Фемара (летрозол) в адъювантной терапии рака молочной железы // Современная онкология. 2008. № 1. С. 3–7.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М., 2008. 288 с.
5. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы / Под ред. проф. В.Ф. Семиглазова. М., 2009. 172 с.
6. Dixon JM, Jackson J, Renshaw L, et al. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3–5):295–99.
7. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6319):869–70.
8. Abriel C, Mouret-Reynier M, Cure H, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006;15:9–19.
9. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, et al. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2331–8.
10. van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995;60(2):80–82.
11. Bates T, Riley DL, Houghton J, et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 1991;78(5):591–94.
12. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14(3):414–20.
13. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20(3):207–14.
14. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66(3):191–99.
15. Miller WR, Dixon JM, Cameron DA, et al. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79(1–5):103–07.
16. Eiermann W, Paepke S, Semiglazov V, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527–32.
17. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. 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;19:3808–16.
18. Paepke S, Tulusan A, Kiesel L, et al. A multi-center study of preoperative treatment with letrozole for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer. *Proc ASCO* 2003;abstr. 321.
19. Renshaw L, Murray J, Young O, et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy? *San Antonio* 2004;abstr. 405.
20. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Related Cancer* 2001;8:47–61.
21. Buzdar A. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *San Antonio* 2003;abstr. 302.
22. Gianni L, Baselga J, Semiglazov V, et al. First report of ECTO trial: effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc ASCO* 2002;abstr. 132.
23. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2432–12.
24. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. *Proc ASCO* 2004;abstr. 519.
25. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(6):244–54.