

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, В.Г. Иванов, Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина,
Е.К. Жильцова, А.С. Арзуманов, К.Ш. Нургазиев**

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

В последнее время появился ряд сообщений о применении химиотерапии или гормонального лечения до хирургического вмешательства у больных РМЖ с потенциально операбельными опухолями [1, 2, 15].

Предоперационная химиотерапия первичного РМЖ с целью последующего выполнения органосохраняющих операций применяется все шире как весьма эффективное лечение. В ряде рандомизированных исследований показано, что безрецидивная и общая выживаемость в группах больных, подвергавшихся неoadъювантной химиотерапии, оказалась не ниже, чем среди больных, получавших такую же химиотерапию, но в адъювантном режиме, т.е. после операции [9, 10, 16, 25]. При этом наиболее часто применяемые режимы комбинированной химиотерапии сопровождаются достаточно высокой частотой побочных токсических эффектов (миелосупрессия, алоpecia, мукозиты).

У пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и с наличием сопутствующих заболеваний желательны альтернативные стратегии лечения первичного РМЖ. У таких больных применение относительно нетоксичной и хорошо переносимой гормональной терапии до операции может способствовать более частому выполнению органосохраняющих операций в случаях, когда первоначально эти опухоли казались слишком крупными для выполнения таких ограниченных хирургических вмешательств. В нескольких исследованиях было показано, что дооперационное лечение тамоксифеном, как правило, сопровождается первоначальным уменьшением размера первичной опухоли у постменопаузальных больных с РЭ+ опухолями [1, 12, 14, 19, 21]. При этом, однако, не выявлено заметного влияния предоперационной терапии тамоксифеном на общую или безрецидивную выживаемость, а именно контроль заболевания при длительном

наблюдении после операции оказался неудовлетворительным [1, 21].

Несмотря на то, что тамоксифен в целом переносится неплохо, все же «нежелательные эффекты» (включая повышение риска рака эндометрия, тромбозов и др.), хотя и редко встречающиеся, все же могут иметь серьезные клинические последствия. Таким образом, необходимы более легко переносимые альтернативные виды терапии постменопаузальных больных РМЖ. Одним из таких новых вариантов лечения является применение нового поколения ингибиторов ароматазы: фемара (летрозол), аримидекс (анастрозол).

Многие раковые опухоли молочной железы нуждаются в эстрогенах для поддержания своего роста и регрессируют в отсутствие указанных гормонов [17]. У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники, служащие объектом лучевой деструкции или хирургического удаления у больных с распространенным РМЖ [2, 17]. Однако основными источниками эстрогенного биосинтеза в постменопаузе становятся экстрагонадные органы и ткани: жировая клетчатка, кожа, мышцы и сама опухоль [18, 22]. Альтернативным подходом к хирургическому – аблативному – лечению становится разработка терапии, подавляющей «трофический» эффект эстрогенов независимо от источника их продукции. К ним, в частности, относится применение препаратов, ингибирующих или инактивирующих биосинтез эстрогенов (так называемых антиароматазных агентов). Эта стратегия в настоящее время считается особенно привлекательной. Ее эффект достигается путем специфического блокирования последней ступени биосинтеза эстрогенов – конверсии андрогенов в эстрогены с помощью фермента ароматазы.

Ароматазная реакция включает множественное гидроксирование андрогенных предшественни-

ков при участии специфического цитохрома P-450 [6, 17]. Ингибирование энзима может быть достигнуто двумя основными путями: или соперничеством в месте связывания андрогенного субстрата (I тип ингибиции), или с помощью взаимодействия с самим цитохромом P-450 (II тип ингибиции). Ингибиторы I типа (такие как экземестан) являются обычно аналогами стероидов-андрогенов. В то время как препараты II типа – всегда нестероидной природы [17]. Некоторые препараты I типа еще называют суицидными ингибиторами, потому что они метаболизируются ароматазой в неактивные промежуточные субстанции, присоединяющиеся необратимо к каталитическому сайту энзима. В результате энзим инактивируется благодаря самому механизму его действия [18]. Поэтому стероидные ингибиторы (такие как форместан и экземестан) в настоящее время обозначаются как инактиваторы ароматазы.

В противоположность инактиваторам ароматазы воздействие нестероидных ингибиторов обычно обратимо и зависит от продолжающегося (постоянного) присутствия препарата. Более того, препараты II типа, направленные против атомов железа цитохрома P-450, а также других стероидных гидроксилаз, имеющих схожие молекулярные «конструкции», являются недостаточно специфичными [18]. Это особенно присуще первым ингибиторам ароматазы – таким, как аминоглутетимид [6]. Однако разработанные в последнее время новые препараты (типа летрозол-фемара и анастрозол-аримидекс) имеют дифференциальный аффинитет именно к цитохрому P-450 при ароматизации и, таким образом, могут селективно ингибировать энзим [6].

Концентрация эстрогенов, в особенности эстрадиола, в постменопаузе часто выше в самой молочной железе, чем в периферической крови [22]. Поскольку уровни циркулирующих в крови эстрогенов необязательно отражают уровни их в молочной железе, а также учитывая, что локальная ароматазная активность может по-разному подавляться антиароматазными препаратами, представляет немалый интерес определить эффект влияния таких препаратов на эндокринологические параметры в пределах самой молочной железы.

Первичная, или неoadъювантная, терапия может принести значительную клиническую пользу у больных РМЖ с крупными опухолями, вызывая

уменьшение объема опухоли, т.е. создает условия для выполнения более ограниченных хирургических вмешательств, вплоть до органосохраняющих операций [5, 7]. Простейшим методом оценки ароматазной активности является *in vitro* инкубация биоптатов опухоли, взятых до и после системного лечения. Сравнение *in vitro* ароматазной активности до и после лечения аминоглутетимидом принесло парадоксальные результаты – выраженное усиление ароматазной активности во время лечения [6, 17]. В противоположность этому стероидный инактиватор I типа (форместан) вызывал подавление *in vitro* ароматазной активности. Тамоксифен не обладал сколько-нибудь существенным ингибиторным эффектом в отношении ароматазы. Невозможность продемонстрировать ингибицию *in vitro* ароматазной активности при применении аминоглутетимида, скорее всего, связана с его «обратным» механизмом действия [6, 18].

В исследовании Miller, Dixon [17] больные РМЖ получали неoadъювантную терапию препаратом экземестан в течение 3 мес. Оказалось, что такое лечение ассоциировалось с явным угасанием периферической ароматазной активности у всех пациентов. Схожие эффекты наблюдались и в ткани молочной железы. В некоторых случаях, однако, степень подавления ароматазной активности в ткани молочной железы оказалась менее выраженной, чем в периферической крови. Тем не менее эти наблюдения ясно показали, что экземестан индуцирует глубокую ингибицию ароматазы как на периферии, так и в пределах молочной железы. Эти эндокринные влияния экземестана вызывали параллельные противоопухолевые эффекты. Через 3 мес лечения экземестаном в дозе 25 мг ежедневно отмечены объективные ответы (частичный регресс опухоли) у части больных по данным маммографии до и после лечения. К сожалению, точные цифры частоты таких ответов в работе не приводятся.

В работе Dixon et al. [5] была оценена эффективность аримидекса в дозах 1 и 10 мг ежедневно в качестве неoadъювантной терапии постменопаузальных больных с рецепторположительными опухолями (РЭ+) более 3 см в диаметре. В указанное рандомизированное исследование (двойное слепое, одноцентровое) вошли 23 больные РМЖ. В соответствии с рандомизацией они полу-

чали или 1 мг аримидекса (12 чел.), или 10 мг препарата ежедневно (11 чел.) на протяжении 3-месячного периода. Исходно и через 3 мес (после окончания лечения) определялся объем опухоли клиническим методом (с помощью калипера), рентгеномаммографией и ультразвуковым исследованием, а также и макроскопически при разрезе хирургического препарата.

Оказалось, что из трех методов оценки изменений объема опухоли в ходе лечения аримидексом ультразвуковое измерение наиболее точно и близко коррелировало с макроскопическим измерением опухоли в хирургическом препарате. Из 17 больных, которым первоначально планировалась мастэктомия, в 15 случаях (88,2%) оказалось возможным выполнение органосохраняющего лечения после неoadъювантной терапии аримидексом. Эти результаты свидетельствуют о том, что аримидекс представляет собой высокоэффективное средство в неoadъювантной терапии постменопаузальных больных с рецепторположительными опухолями (РЭ+). Авторы приходят к выводу, что будущие исследования должны основываться на сравнении эффективности ингибиторов ароматазы (аримидекса или фемары) и антиэстрогенов (тамоксифена) в качестве средств неoadъювантной терапии.

В исследовании, проведенном в Шотландии [18], сравнивались три группы пациенток, получавших в качестве неoadъювантной гормонотерапии тамоксифен 20 мг ежедневно 3 мес, летрозол (фемару) по 2,5 мг ежедневно также 3 мес и анастрозол (аримидекс) по 1 мг 3 мес. Все больные постменопаузального возраста, с крупными операбельными опухолями и высоким содержанием рецепторов эстрогенов (выше 20 fmol/mg). В табл. 1 представлены основные результаты этого сравнительного, но не рандомизированного исследования.

Через 3 мес неoadъювантной гормонотерапии в группе «тамоксифен» у 38 больных (58,4%)

оказалось возможным выполнить органосохраняющее лечение, в группе «летрозол-фемара» у всех больных (100%) и в группе «анастрозол-аримидекс» – у 21 больной (86,9%).

В целом в клинических исследованиях, проведенных в Шотландии, общий объективный ответ наблюдался у 92% из 24 больных с РЭ+ опухолями, имевших местнораспространенный РМЖ и леченных летрозолом на протяжении 3 мес до операции. Эти пилотные исследования как бы инициировали последующие рандомизированные клинические испытания эффективности дооперационного лечения ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол) в сравнении с антиэстрогенами (тамоксифен) у постменопаузальных больных РМЖ с РЭ+/ПР+опухолями.

С 1997 по 1999 г. швейцарской компанией «Новартис» при участии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова было проведено международное рандомизированное исследование с целью сравнить противоопухолевую активность фемары (летрозола) и тамоксифена у постменопаузальных женщин первичным РМЖ [8, 20]. В исследование было включено 337 больных РМЖ с рецепторположительными опухолями (РЭ+/ПР+), часть из которых после рандомизации получали фемару по 2,5 мг ежедневно или таксифен по 20 мг ежедневно в течение 4 мес. При первичном отборе ни одна из пациенток не включалась в исследование, если она считалась кандидатом для выполнения органосохраняющих операций. 14% больных до начала лечения были отнесены к неоперабельным. Динамическая клиническая оценка (пальпация) считалась основной при сравнении эффективности исследуемых препаратов. Второй по значению оценкой ответа опухоли на лечение была маммография и ультразвуковое исследование молочных желез. Определение пропорции больных, которым стало возможным выполнение органосохраняющих операций после проведенной неoadъювантной

Т а б л и ц а 1

Эффективность различных видов неoadъювантной гормонотерапии

Препарат	Число больных	Уменьшение > 50%	Уменьшение <50% или увеличение < 25%	Увеличение > 25%
Тамоксифен	65	30 (46,1%)	34 (52,3%)	1 (1,5%)
Летрозол	24	21 (87,5%)	2 (8,3%)	1 (4,1%)
Анастрозол	23	18 (78,2%)	5 (21,7%)	0

гормонотерапии, являлось косвенной оценкой эффективности лечения.

Клиническая оценка эффективности лечения показала, что объективный ответ опухоли (полный или частичный регресс) оказался статистически достоверно выше в группе больных, получавших фемару, по сравнению с пациентами, получавшими тамоксифен (55% против 36%, $p=0,001$). При динамической маммографии соотношение этих показателей 34% против 16% ($p=0,001$) в пользу фемары, при ультразвуковом исследовании молочных желез – 35% против 25% ($p=0,042$) также в пользу фемары (табл. 2). Пропорция больных, которым выполнены органосохраняющие операции (45% в группе “фемара” и 35% в группе “тамоксифен”), свидетельствует о достоверном превосходстве фемары (летрозол).

Т а б л и ц а 2
Сравнительная эффективность фемары и тамоксифена в неадьювантной терапии

Методы оценки эффекта гормонотерапии	Фемара (n=154),%	Тамоксифен (n=170),%	p
Клиническая оценка (пальпация):			
объективный ответ	55	36	
полный регресс	10	4	<0,001
частичный регресс	45	32	
Ультразвуковая оценка:			
объективный ответ	35	25	
полный регресс	3	1	0,042
частичный регресс	32	24	
Маммологическая оценка:			
объективный ответ	34	16	
полный регресс	4	0	<0,001
частичный регресс	30	16	
Органосохраняющие операции	45	35	0,022

Полный патоморфологический ответ (регресс опухоли) наблюдался лишь у 2 больных, получавших фемару, и у 3 больных, получавших тамоксифен. Микроскопические очаги остаточной опухоли (патологическая стадия T1a) выявлены у 2 больных каждой группы. Среднее время до развития объективного ответа равнялось 66 дням в группе “фемара” и 70 дням в группе “тамоксифен”.

Природа и частота обычно сообщаемых побочных эффектов [4] оказались одинаковыми в обеих лечебных группах (57% в каждой группе). Среди токсических эффектов преобладали приливы и тошнота. У одной больной, получавшей фе-

мару, развилась тромбоэмболия, успешно затем леченная. У одной больной, получавшей тамоксифен, прекращено лечение из-за развившейся полиморфной эритемы. Не наблюдалось ни одного случая смертельных исходов на протяжении предоперационной терапии.

Нами представлено первое крупное рандомизированное испытание, сравнивающее эффективность двух гормональных препаратов в качестве предоперационного лечения первичного РМЖ. Это исследование отличается от более ранних работ, в которых по сути определилось значение величины отсрочки хирургического лечения до локального прогрессирования заболевания после терапии тамоксифеном [1, 12, 14, 19]. Результаты этого исследования ясно показывают, что 4-месячное дооперационное лечение летрозолом предпочтительнее и эффективнее, чем лечение тамоксифеном. Клиническая оценка величины объективного ответа в группе больных, получавших тамоксифен, показала меньшую частоту объективных ответов по сравнению с ранее приводившимися в литературе данными [12, 19, 21]. Однако в тех исследованиях не проводилось независимых пересмотров данных, как клинических, так и маммографических. Данное же исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное испытание, и такой методический подход явно сокращает вероятность так называемых исследовательских искажений (the investigator bias) в оценке величины ответа опухоли [11, 28]. Отличия частоты объективных ответов при использовании разных диагностических методов (клинический, ультразвуковой, маммография) не являются неожиданными из-за хорошо известной неоднозначной чувствительности и информативности этих методов [26]. Однако превосходство фемары над тамоксифеном при оценке эффекта любым методом подтверждает достоверность результатов. Это «транслируется» в большем числе больных из группы «фемара», которым оказалось возможным в результате успешного лечения выполнить органосохраняющие операции.

Теоретически раннее системное лечение может уменьшить появление резистентных клонов, возникающих спонтанно. Дооперационное лечение может использоваться как *in vivo* тест определения чувствительности опухоли к лечению и последующему предсказанию эффективности и

целесообразности послеоперационной (адьювантной) терапии. Имеются клинические данные, подтверждающие гипотезу о том, что чувствительность первичной опухоли и ее микрометастазов к химиотерапии схожи [1, 9, 13, 24].

Прямое сравнение результатов данного исследования с опубликованными результатами неoadьювантной химиотерапии затруднительно, так как предоперационная химиотерапия никогда не ограничивалась только группой постменопаузальных больных с РЭ+ или РП+ опухолями. Предоперационная химиотерапия считается более эффективной, если судить по частоте объективных ответов, по сравнению с гормонотерапией (65–98%) [2, 20, 23, 27].

Однако активность предоперационной химиотерапии может быть значительно ниже у постменопаузальных женщин с РЭ+ и/или РП+ опухолями, по крайней мере по отношению к СМФ и антрациклинсодержащим режимам [9, 10]. Поэтому величина объективного ответа, достигаемая 55% в группе больных «фемара», представляется впечатляющей, учитывая простоту и минимальную токсичность режима.

Уже доказано, что предоперационная химиотерапия по крайней мере не ухудшает показатели общей выживаемости. Точно так же нет причин ожидать, что дооперационная эндокринотерапия больных РМЖ с рецепторположительными опухолями неблагоприятно воздействует на выживаемость. На этом основании резонно заключить, что применение ингибитора ароматазы нового поколения – фемары является реальной альтернативной химиотерапией в предоперационном лечении постменопаузальных больных РМЖ с рецепторположительными опухолями, особенно в клинических ситуациях, когда низкая токсичность лечения становится определяющим фактором. Необходимо, конечно, дальнейшее изучение отдаленных результатов лечения, принимая также во внимание, что эстрогены могут обладать генотоксическим эффектом, т.е. являться прямыми канцерогенами [22]. Представляется, что применение ингибиторов ароматазы целесообразно в химиопрофилактике у женщин с высоким риском развития РМЖ. В этом смысле препараты, явно сокращающие уровни эстрогенов, а не блокирующие механизм их воздействия (как это присуще так называемым селективным модуляторам

рецепторов эстрогенов), могут иметь существенное преимущество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates T., Riley D.L., Houghton J. et al. Breast cancer in elderly women: a cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone // *Br. J. Surg.* Vol. 78, № 5. P. 591–594.
2. Belembaogo E., Feillel V., Chollet P. et al. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancer // *Eur. J. Cancer.* 1992. Vol. 28A. P. 896–900.
3. Bonadonna G. From adjuvant to neoadjuvant chemotherapy in high risk breast cancer: the experience of the Milan Cancer Institute. Steiner Award Lecture 1992 // *Int. J. Cancer.* 1993. Vol. 55. P. 1–4.
4. Common Toxicity Criteria, National Institutes of Health, Cancer Therapy Evaluation Program, Division of Cancer Treatment. Bethesda, 1993. 110 p.
5. Dixon M., Renshaw L., Bellamy D. et al. Arimidex as neoadjuvant therapy cancer large reductions in tumour volume in postmenopausal women with large operable breast cancer // *Proc. ASCO Meeting, Atlanta.* 1999. Vol. 345. P. 92a.
6. Dixon J.M. Neoadjuvant endocrine therapy // In *Aromatase inhibition and breast cancer* (ed. W. Miller and R. Santen). New York, 2001. P. 103–116.
7. Dixon J., Love C., Tucker S. et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 1997. Vol. 46. P. 213.
8. Eiermann W., Mauriac L., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients and impact on breast conserving surgery: A double blind randomized study comparing letrozole to tamoxifen – The Letrozole Neoadjuvant Breast Cancer Study Group // *Ann. Oncol.* 2000. Vol. 11. Suppl. 11. P. 16–17.
9. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2483–2493.
10. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16, № 8. P. 672–685.
11. Fleiss J.L. *Statistical methods for rates and proportions.* Wiley, New York, Second Edition, 1981. 180 p.
12. Gazet J.C., Ford H.T., Coombes R.C. et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1984. Vol. 20, № 3. P. 207–214.
13. Hortobagyi G., Ames F., Buzdar A. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy // *Cancer.* 1988. Vol. 62. P. 2507–2516.
14. Kenny F.S., Robertson J.F.R., Ellis I.O. et al. Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast carcinoma // *The Breast.* 1998. Vol. 7. P. 335–339.
15. Kurtz J. Should surgery remain the initial treatment of operable breast cancer? // *Eur. J. Cancer.* 1991. Vol. 27. P. 1539–1542.
16. Mauriac L., MacGrogan G., Arvil et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. P. 47–52.
17. Miller W., Dixon M. Antiaromatase agent: preclinical data and neoadjuvant therapy // *Clinical Breast Cancer* (suppl). 2000. Vol. 1. P. 9–14.
18. Miller W., Santen R. *Aromatase inhibition and breast cancer.* New York, 2001. 309 p.

19. *Mustacchi G., Milani S., Pluchinotta A. et al.* Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly // *Anticancer Res.* 1994. Vol. 14. № 5B. P. 2197–2200.
20. *Paepke S., Apffelstaedt J., Semiglazov V. et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole (FEMARA): a randomized multicenter study versus tamoxifen // *Proc. EBCC-II. Brussels, 2000.* P. 179.
21. *Robertson J.F., Ellis I.O., Elston C.W. et al.* Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up // *Eur. J. Cancer.* 1992. Vol. 28. P. 908–910.
22. *Santen R., Yue W., Naftolin F. et al.* The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention // *Endocr. Relat. Cancer.* 1999. Vol. 6. P. 235–243.
23. *Scholl S.M., Fourquet A., Asselain B. et al.* Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast-conserving therapy: preliminary results of a randomized study // *Eur. J. Cancer.* 1994. Vol. 30A. P. 645–652.
24. *Schwartz G., Birchansky C., Komarnicky L. et al.* Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast // *Cancer.* 1994. Vol. 73. P. 362–369.
25. *Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et al.* Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage II–IIIa breast cancer // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. P. 591–595.
26. *Seymour M.T., Moskovic E.C., Walsh G. et al.* Ultrasound assessment of residual abnormalities following primary chemotherapy for breast cancer // *Brit. J. Cancer.* 1997. Vol. 76. № 3. P. 371–376.
27. *Smith I., Walsh G., Jones A. et al.* High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13. P. 424–429.
28. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (Response Criteria), Publication № 48. Geneva, 1979. 210 c.