

Н.Г.ЛУД, К.Н. УГЛЯНИЦА, Л.Н.ЛУД

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Лечение больных раком молочной железы зависит от стадии заболевания, возраста пациентки, морфологического строения опухоли и других факторов прогноза. Для уменьшения размеров опухоли перед хирургическим лечением при раке молочной железы применяют различные методы воздействия: лучевую, химио- и эндокринотерапию. В статье приводятся литературные сведения о неoadъювантной химиотерапии и эндокринной терапии больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, предоперационная химиотерапия и эндокринная терапия, неoadъювантное лечение, ингибиторы ароматазы, тамоксифен.

Treatment of the breast cancer patients depends on the stage of the disease, the age of the patient, a morphological structure of the tumor and other factors of prognosis. To decrease the size of the tumor in case of breast cancer, various methods of influencing are applied before surgical treatment such as radial, chemo- and endocrinotherapy. Literature data are presented in the article concerning neoadjuvant chemotherapy and endocrine therapy of the patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer, preoperative chemotherapy and endocrine therapy, neoadjuvant treatment, aromatase inhibitors, tamoxifen.

Рак молочной железы (РМЖ) отличается многообразием клинических форм и характеризуется чрезвычайной прогностической пестротой. Поэтому обязательные компоненты лечебно-диагностического процесса – изучение и учет для каждой конкретной пациентки ряда прогностических факторов.

Лечение больных РМЖ представляет собой сложную задачу, зависит от стадии заболевания, морфологического строения опухоли, возраста пациентки, менструальной и овариальной функции, наличия рецепторов стероидных гормонов в опухоли, клинических проявлений болезни, общего состояния, сопутствующих заболеваний и других факторов. Для выработки оптималь-

ного плана лечебных мероприятий разработаны и эффективно используются национальные стандарты лечения больных РМЖ [1].

Выделяют основные направления комплексной терапии этой патологии:

1. Хирургический метод включает различные виды радикальных вмешательств с возможной одномоментной или отсроченной реконструкцией и с тенденцией к выполнению органосохраняющих операций.

2. Химиотерапевтический метод – использование адъювантного и неoadъювантного режимов введения одного или нескольких химиопрепаратов.

3. Эндокринная терапия – неoadъювантная и адъювантная терапия в зависимос-

ти от уровня содержания стероидных гормонов в опухолевой клетке.

4. Лучевой метод лечения – использование различных вариантов фракционирования дозы, как с целью эрадикации первичного очага, так и воздействия на микрометастазы в зоне операции и регионарного метастазирования.

5. Таргетная терапия – избирательное воздействие фармакологических препаратов на конкретные молекулярные мишени в раковой клетке (ферменты, цитокины, факторы роста, ангиогенеза и пролиферации и т.д.).

Для того чтобы уменьшить размеры опухоли перед началом хирургического лечения, широко используются различные методы предоперационных (неoadъювантных) воздействий: лучевая, химио- и эндокринная терапия. В последние годы все большее внимание исследователей привлекают возможности лекарственного неoadъювантного лечения РМЖ.

Неoadъювантная химиотерапия больных раком молочной железы

На сегодняшний день большинство научных исследований посвящено изучению роли цитостатических неoadъювантных воздействий. В конце 80-х годов клиническое применение неoadъювантной химиотерапии касалось, в основном, больных с первично-неоперабельным раком. Затем начали проводиться исследования возможностей использования цитостатических воздействий на первом этапе лечения с целью достижения регрессии опухоли и последующего выполнения органосохраняющих операций. Кроме того, по результатам ряда ранних исследований была выдвинута гипотеза о том, что предоперационная системная терапия может увеличивать безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адъювантной терапией [48, 52].

Самым крупным научно-исследовательским проектом был протокол NSABP-B14 (National Surgical Adjuvant Breast Project) в котором изучалась эффективность неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии у больных РМЖ. Дизайн исследования предполагал рандомизацию пациенток на 2 группы: в первой лечение начиналось с 4 курсов цитостатической терапии по схеме АС (доксорубин, циклофосфамид), во второй – курсы АС проводились после операции. В результате исследования не получено статистически достоверных различий в общей выживаемости сравниваемых групп больных. Преимуществом неoadъювантной терапии была возможность чаще выполнять органосохраняющие операции, особенно при опухолях более 5 см. Эквивалентность неoadъювантной и адъювантной химиотерапии в выживаемости больных и частоте возврата болезни была подтверждена также метаанализом ряда рандомизированных исследований [11, 12, 42].

Оценка эффекта неoadъювантной химиотерапии основывается на клинической и рентгенологической регрессии опухоли, которые, как правило, коррелируют со степенью лечебного патоморфоза – важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимому лечению. Схемы с включением антрациклинов (доксорубин, эпирубин) в настоящее время являются одними из наиболее популярных комбинаций неoadъювантной полихимиотерапии. Применение этих режимов позволяет достигнуть лечебного эффекта у 50–75% пациенток, однако частота полного лечебного патоморфоза достигает лишь 10–15% [7].

Учеными РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведено исследование эффективности препаратов платины в неoadъювантных схемах полихимиотерапии больных с местнораспространенным опухолевым процессом. Первая схема включала проведение

2 курсов карбоплатина, доксорубицина и 5-фторурацила с интервалом 3 недели с последующей предоперационной лучевой терапией. В результате общий лечебный эффект зарегистрирован у 83,3% больных (полная регрессия – 20%, частичная – 63,3%) и стабилизация процесса – у 16,7% пациентов.

В другой схеме лечения проводились 2 курса комбинации карбоплатина, доксорубицина и циклофосфида с последующей лучевой терапией. При оценке непосредственных результатов полной регрессии не зарегистрировано, частичная отмечена у 65% и стабилизация процесса – у 35% пациенток. Однако после химиолучевого лечения у всех больных в обеих группах появилась возможность выполнить радикальную мастэктомию. При гистологическом исследовании установлена полная регрессия первичной опухоли (лечебный патоморфоз IV степени) у 12,5% больных, III степень патоморфоза (некроз, фиброз, единичные дегенеративные клетки рака) зарегистрирована у 29,2% больных, патоморфоз II степени выявлен у 41,7% пациенток, у 16,6% больных зарегистрирована I степень лечебного патоморфоза. В целом, эффективность химиолучевого лечения составила 41,7% [3].

Однако предоперационная химиотерапия может быть менее эффективной у постменопаузальных больных с гормонозависимым (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ. В работе М. Colleoni и соавт. частота полного морфологического ответа на химиотерапию была значительно выше среди больных, чьи опухоли не содержали рецепторов эстрогенов и прогестерона, по сравнению с пациентками, у которых опухоли имели любой (даже низкий) уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов [23]. В исследовании ECTO (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) полный морфологический ответ после неоадьювантной хими-

отерапии наблюдался у 42% женщин с ЭР– негативными опухолями против 12% в группе больных с ЭР+ опухолями [33, 34]. Это наблюдение подтверждается многочисленными исследованиями неоадьювантных режимов, указывающих на то, что гормононезависимые (ЭР–) опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем гормонозависимые (ЭР+) опухоли молочной железы.

В настоящее время неоадьювантная полихимиотерапия является стандартной схемой лечебного воздействия при РМЖ в тех случаях, когда ввиду местного распространения опухолевого процесса выполнить мастэктомию или органосохраняющую операцию не представляется возможным. Стандартными режимами являются схемы с использованием антрациклинов, таксанов, винорельбина и др. При этом данные крупных исследований продемонстрировали, что 3–4 месяца дооперационного лечения могут быть назначены без риска для эффективности местно–регионарного контроля и долгосрочной выживаемости [17, 54].

Важным клиническим преимуществом неоадьювантной химиотерапии является то, что она позволяет оценить потенциальный ответ первичной опухоли и лимфоузлов с метастазами на лечение исследуемым препаратом, что может влиять в последующем на выбор адьювантной (послеоперационной) химиотерапии. В нескольких исследованиях было показано, что полная ремиссия первичной опухоли после неоадьювантной химиотерапии, подтвержденная данными морфологического исследования, является надежным предиктором отсутствия опухолевого процесса в лимфоузлах. Кроме того, полная регрессия (морфологический полный регресс опухоли) в ответ на неоадьювантную химиотерапию является достоверным фактором прогноза высокой общей выживаемости и удлинения перио-

да, свободного от признаков заболевания [11].

Преимущественно консервативное лечение, вероятно, может оказаться возможным у больных с полной регрессией первичной опухоли и негативным статусом в пораженных лимфоузлах, подтвержденными данными гистологического исследования. Оценка ответа на неоадьювантную химиотерапию может помочь выявить больных, которым требуется более агрессивное лечение, а также больных с устойчивым к лечению заболеванием, для которых химиотерапия может оказаться неэффективной. Очевидно, для определения оптимальной стратегии лечения в разных подгруппах больных требуются дополнительные исследования [22].

Неоадьювантная эндокринная терапия больных РМЖ

В последние годы все большее значение придается изучению возможности использования разных видов эндокринной терапии в неоадьювантном режиме, особенно у больных в менопаузе с положительным рецепторным статусом опухоли. Хотя неоадьювантная эндокринотерапия еще не изучена так подробно, как неоадьювантная химиотерапия, результаты их в целом сопоставимы [15]. В ряде работ продемонстрирована целесообразность эндокринотерапии у пожилых больных с местнораспространенным раком молочной железы [19, 32]. В то же время, некоторые исследователи сообщают о более редком объективном «ответе» опухоли на лечение и частоте полных морфологических регрессов после эндокринотерапии, чем после неоадьювантной химиотерапии [29].

Для неоадьювантной эндокринной терапии в настоящее время используются тамоксифен и его аналоги и ингибиторы ароматазы (анастрозол, экземестан).

Тамоксифен – антиэстрогенный препарат, который блокирует связывание рецепторов со стероидными гормонами, в результате чего прекращается рост опухоли. Конкурентное блокирование рецепторов к эстрадиолу и позволяет получить эффект у 50–70% пациенток с положительным гормонорецепторным статусом опухоли, которые составляют приблизительно 30% всех заболевших РМЖ. Следует отметить, что определять концентрацию рецепторов в опухолях стали уже с середины 60-х годов, и это послужило основой для понимания ситуаций, при которых одна часть пациенток отвечает на эндокринную терапию, а другая нет. Именно на факте наличия рецепторов эстрогена в опухоли и построена теория прогнозирования ответа на эндокринную терапию клеток РМЖ. Было замечено, что наличие у больных рецепторов к гормонам повышает их восприимчивость к любой гормональной терапии [13].

Кроме связывания рецепторов к гормонам, тамоксифен приводит к различным биохимическим изменениям, воздействуя на кальциевые каналы в клетке, киназные белки, эпидермальный и трансформирующие факторы роста α и β , инсулиноподобный фактор роста-1, которые влияют на клетки, вступившие в клеточный цикл деления, а также может снижать метастатический потенциал опухоли путем ингибирования ангиогенеза и апоптоза [8, 14, 25]. Имеются указания о способности тамоксифена действовать как на рецептор-положительные, так и на рецептор-отрицательные клетки [2, 18]. Также показано, что часть клеток РМЖ под действием тамоксифена погибает по неспецифическому цитотоксическому механизму. Идентифицировано несколько биохимических моделей, которые могут привести к этому [26]. Существуют данные о действии тамоксифена как модификатора биологического ответа путем увеличения активности естественных килле-

ров, что, возможно, играет важную роль в увеличении безрецидивной и общей выживаемости.

Таким образом, накопленные в течение многих лет данные значительно расширили наши представления о механизме действия тамоксифена. От изначального представления о блокировании рецепторов к гормонам в опухоли и тем самым прекращении опухолевого роста, сформировалось представление об участии тамоксифена в регуляции факторов роста и других взаимодействиях с опухолевой клеткой независимо от статуса эстрогенных рецепторов [10].

Тамоксифен используется в качестве первой линии гормонотерапии у больных с местнораспространенным опухолевым процессом в менопаузе, когда не представляется возможным выполнить хирургическое вмешательство. Объективный эффект при этом достигается в 33–68% случаев. У больных с выраженными сопутствующими соматическими заболеваниями лечение тамоксифеном рассматривается как альтернатива оперативному вмешательству.

Проведены рандомизированные исследования по сравнительной оценке эффективности тамоксифена и хирургического лечения у 381 больной в менопаузе с положительным уровнем рецепторов в опухоли к эстрадиолу и/или прогестерону. При медиане наблюдения 34 месяца не было зарегистрировано различий в выживаемости больных, качестве их жизни, хотя в группе пациенток, получавших тамоксифен, отмечено большее число больных, отказавшихся от лечения.

Как показывают результаты многочисленных клинических исследований, одна только гормонотерапия является наиболее рациональным выбором лечебного воздействия в тех случаях, когда существуют серьезные противопоказания к хирургическому лечению. Вместе с тем, до сих пор не определены оптимальные сроки неоадьювант-

ных гормональных воздействий.

В трех рандомизированных исследованиях оценивалась роль неоадьювантной эндокринотерапии в сравнении с неоадьювантной лучевой терапией и хирургическим лечением [32, 41, 45]. Ни одно из этих исследований не показало различий в общей выживаемости между сравниваемыми группами, хотя в одном из исследований [45] сообщается об умеренной отсрочке появления отдаленных метастазов в группе больных, получавших неоадьювантно тамоксифен. Клиническое испытание с длительным периодом наблюдения (более 5 лет) показало увеличение частоты местных рецидивов при назначении неоадьювантно тамоксифена (61% против 31%, $p < 0001$), но исследование включало опухоли небольших размеров ($T < 5$ см) в отличие от двух других исследований, затрудняя тем самым прямое сравнение.

Другие исследователи изучали эффективность тамоксифена в неоадьювантном режиме у больных моложе 70 лет с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ и размерами опухоли более 3 см. При медиане наблюдения 83 мес. среднее время безрецидивной выживаемости превысило 88 мес., а общая выживаемость – 102 мес. [43].

Развитие онкологии и онкоэндокринологии в течение последних десятилетий привело к тому, что использование ингибиторов ароматазы приобрело первостепенное значение в схемах эндокринной терапии больных РМЖ [29, 36, 40, 44, 46, 47]. Естественно, большой научный и практический интерес представляют ингибиторы ароматазы и в качестве неоадьювантных агентов.

Ингибиторы ароматазы обратимо угнетают функцию фермента, а инактиваторы необратимо прекращают синтез эстрогенов из их предшественников – андрогенов в экстрагонадных органах. Эти процессы происходят при участии ферментного ком-

плекса цитохромов Р-450 [21].

Лекарственные препараты, действующие на фермент ароматазу, применяются при метастатических формах РМЖ [22]. Сравнительно недавно опубликованы материалы исследования Knoche et al., в котором сообщается о том, что аримидекс оказался эффективным даже у больных с отрицательным гормонорецепторным статусом опухоли при метастатическом раке молочной железы. Кроме того, отмечено объективное улучшение у 18% пациенток при прогрессировании заболевания после приема прогестинов: медиана ремиссии составила 7 месяцев. Во время II фазы исследования была подтверждена эффективность аримидекса у нелеченных ранее больных в менопаузе после окончания ремиссии от приема тамоксифена.

Предварительные результаты II фазы исследования по эффективности ингибиторов ароматазы III поколения у больных в период постменопаузы с высоким содержанием рецепторов эстрогенов подтвердили, что применение этих препаратов может способствовать уменьшению размеров первичной опухоли.

Несколько небольших исследований (n=11–38) оценили неоадьювантную терапию экземестаном [27, 35, 36, 39, 55, 57]. J. Dixon и соавт. оценили эффективность неоадьювантного экземестана у 13 постменопаузальных больных с ЭР-позитивным операбельным и местнораспространенным раком молочной железы [27]. Экземестан назначался в течение 3 мес. Средний размер опухоли, по данным пальпации, маммографии и УЗИ, уменьшился на 86%, 84% и 83% соответственно. После лечения 10 пациенткам была выполнена органосохраняющая операция и 2 подверглись мастэктомии. Во II фазе исследования постменопаузальные больные с ЭР-позитивным операбельным раком молочной железы получали неоадьювантно экземестан в течение

4–5 мес. У 6% из них имелся клинический полный регресс опухоли, у 65% – частичный регресс, у 24% – наблюдалась стабилизация заболевания, 45% больных была выполнена органосохраняющая операция [55]. Эти исследования говорят об эффективности неоадьювантного применения экземестана при рецептор-позитивном раке молочной железы.

Данные недавних исследований подтверждают эффективность использования ингибиторов ароматазы в неоадьювантной терапии гормоночувствительного рака молочной железы. Есть также сообщения о результатах исследования, сравнивающего эффективность экземестана и тамоксифена в неоадьювантной терапии [6, 50]. В этих исследованиях постменопаузальные женщины с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ (151 больная) были рандомизированы на получение экземестана или тамоксифена в течение 3 мес. Неоадьювантное лечение экземестаном значительно улучшило клинический общий ответ (76% против 40%, $p=0,05$) и частоту органосохраняющих операций (37% против 20%, $p=0,05$). Таким образом, экземестан более эффективен, чем тамоксифен как препарат для неоадьювантного лечения постменопаузальных больных с ЭР-положительной опухолью.

Российскими учеными проведено исследование, в которое были включены 87 больных РМЖ в постменопаузальном периоде (с рецепторположительными опухолями, отнесенными к категории T1–4N0–2M0). Больные были рандомизированы на 3 группы. В течение 3 месяцев пациентки 1-й группы получали аримидекс (анастрозол), 2-й группы – аримидекс и тамоксифен, 3-й группы – тамоксифен. Целью исследования было сравнение объективного ответа опухоли на лечение по данным пальпации, маммографии и УЗИ (до начала и после окончания неоадьювантной эндокринотерапии). Кроме того, учитывали ча-

Таблица 1

**Ответ опухоли на различные виды неoadъювантной эндокринотерапии
у больных РМЖ в постменопаузе**

Неoadъювантная эндокринотерапия	Объективный ответ, %		Стабилизация %	Прогрессирование %
	полный	частичный		
Аримидекс	13,3	80	6,6	0
Аримидекс + тамоксифен	0	42,8	57,1	14,2
Тамоксифен	10,3	48,2	37,1	3,4

* $p < 0,05$

стоту выполнения органосохраняющих операций. При клинической оценке (пальпация) полный ответ опухоли на лечение наблюдался у 13,3% больных 1-й (аримидекс) и у 10,3% – 3-й группы (тамоксифен); во 2-й группе (комбинированное лечение аримидексом и тамоксифеном) полного ответа не зарегистрировано (таблица 1) [5].

Частичная регрессия опухоли достоверно чаще наблюдалась у больных группы аримидекса в отличие от получавших тамоксифен и комбинированную терапию (соответственно 80, 48 и 42%; $p = 0,048$). При маммографии объективный ответ (частичная или полная регрессия опухоли) наблюдался у 55,5% больных 1-й, 40% – 2-й и 36% – 3-й группы ($p = 0,058$). По данным УЗИ объективный ответ в группах зарегистрирован соответственно у 44, 32 и 30% больных.

При патоморфологическом изучении операционных препаратов полное исчезновение опухолевых клеток наблюдалось у 2 больных после лечения аримидексом, у 1 пациентки – после комбинированной терапии и у 1 – после применения тамоксифена. Частота органосохраняющих операций была выше в группе аримидекса (42% боль-

ных), чем в двух других группах (по 30%; $p = 0,056$). Ответ на любой вид неoadъювантной эндокринотерапии оказался наиболее значимым при высоком уровне экспрессии рецепторов эстрогенов.

Любой вариант эндокринотерапии переносился пациентками легко. Наиболее частым побочным эффектом были приливы – в 21, 24 и 25% случаев соответственно ($p > 0,5$). При наблюдении за больными в течение 38 мес. не отмечалось случаев смерти из-за осложнений лечения. Результаты этого исследования четко показывают, что в неoadъювантной эндокринотерапии больных РМЖ в постменопаузе с рецепторположительными опухолями 3-месячное дооперационное лечение аримидексом (анастрозолом) предпочтительнее и эффективнее, чем тамоксифеном или их комбинацией.

У пожилых постменопаузальных женщин с сопутствующими заболеваниями и гормоночувствительными опухолями использование нетоксичной хорошо переносимой предоперационной эндокринотерапии иногда обеспечивает возможность выполнения органосохраняющей операции. О превосходстве ингибиторов ароматазы над

тамоксифеном по выполнимости органосохраняющих операций (при предоперационной эндокринотерапии в течение 3–4 мес.) сообщали и другие исследователи [9, 21, 24, 28, 29, 30, 53, 56].

В настоящее время исследования по изучению возможности использования для неоадъювантной эндокринотерапии антигормональных лекарственных средств различных фармакологических групп продолжаются.

Сравнительная эффективность неоадъювантной химиотерапии и эндокринной терапии у больных РМЖ

Внедрение в клиническую маммологию методов неоадъювантной лекарственной терапии побудило исследователей проводить сравнительное изучение их эффективности у больных РМЖ. Как полагали, предоперационная химиотерапия имеет более высокую частоту регрессии опухоли (65–78%), чем предоперационная эндокринотерапия [29, 48]. Оказалось, что эффективность предоперационной химиотерапии может быть недостаточной у постменопаузальных женщин с ЭР+ и/или ПР+ опухолями, по крайней мере, при применении антрациклинов и таксанов [23, 34].

В исследовании D.A. Cameron и соавт. не выявлено отличий общей выживаемости между группами, получившими первоначально неоадъювантную эндокринотерапию, а затем химиотерапию в сравнении с одной химиотерапией [19]. Кроме того, степень регресса метастазов в аксиллярных лимфоузлах после неоадъювантного лечения была одинаковой и не зависела от его вида (эндокринотерапия или химиотерапия). Тем не менее, данные наблюдения позволили авторам отдать предпочтение первичной эндокринотерапии (одной или в комбинации с химиотерапией) у больных, чьи опухоли богаты рецепторами стероид-

ных гормонов (ЭР+/ПР+).

В литературе приводятся результаты сравнительных исследований по оценке эффективности предоперационной эндокринотерапии (экземестаном и анастрозолом) и химиотерапии (чаще доксорубицин+паклитаксел) [6, 11, 51, 58]. По мнению исследователей, для женщин с гормонозависимой опухолью, у которых желательно избежать токсичности, связанной с химиотерапией, предоперационная эндокринотерапия является альтернативой [37, 38].

Результаты недавнего рандомизированного открытого клинического исследования показали, что 3 мес. предоперационной эндокринотерапии столь же эффективны и имеют схожий клинический объективный ответ, как и 4 курса цитотоксической химиотерапии у постменопаузальных женщин с гормонозависимым (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ [4]. Более того, частота регрессии опухоли в 64%, отмеченная при проведении эндокринотерапии в данном исследовании, представляется весьма обнадеживающей в прогнозе заболевания. В целом, настоящее исследование показало, что предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (анастразол или экземестан) у женщин постменопаузального возраста с гормонозависимым (ЭР+) РМЖ, позволяет получить ту же частоту частичного и полного регресса опухоли и возможность выполнения органосохраняющих операций, что и цитотоксическая химиотерапия. Вместе с тем, частота побочных токсических явлений была значительно выше среди больных, получавших химиотерапию (таблица 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы представляется разумной альтернативой химиотерапии у больных постменопаузального возраста с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ, особенно в клинических случаях, когда низкая токсичность

Таблица 2

Побочные токсические явления, связанные с неoadъювантным лечением

Виды токсических реакций	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)
Нейтропения (II-IV степени)	0	51 (43%)
Фебрильная нейтропения	0	6 (5%)
Инфекции (II-III степени)	0	2 (2%)
Стоматиты (III степени)	0	8 (7%)
Диарея	0	8 (7%)
Нейропатия	0	35 (30%)
Алоpecia	0	93 (79%)
Кардиотоксичность	0	8 (7%)
Приливы (II степени)	28 (23%)	2 (2%)
Усталость (II степени)	18 (15%)	9 (8%)
Вагинальные кровотечения	8 (7%)	0
Артралгии (I-II степени)	8 (7%)	2 (2%)
Миалгия	6 (5%)	2 (2%)

лечения считается основным условием, например, у женщин старше 70 лет.

Заключение

Лечение больных РМЖ зависит от стадии заболевания, возраста пациентки, морфологического строения опухоли и других факторов прогноза.

Хирургический этап представляет собой наиболее существенный компонент лечения РМЖ. Предпочтительными считаются органосохраняющие операции, но не при всех опухолях возможно их выполнение. Для уменьшения размеров опухоли перед хирургическим лечением применяют различные методы воздействия. Среди них по праву все большее значение приобретают неoadъювантная химио- и эндокринная

терапия. Она приводит к уменьшению размеров опухоли и увеличивает число больных РМЖ, которым может быть выполнена органосохраняющая операция.

Неoadъювантная (предоперационная) лекарственная терапия не должна заменять стандартную адъювантную терапию. Вместе с тем, её существенное преимущество состоит в том, что она может быть использовано как тест *in vivo* для оценки чувствительности опухоли к последующему послеоперационному лечению. Клинические данные подтверждают гипотезу о том, что лекарственная чувствительность первичных опухолей и микрометастазов является схожей [16, 38, 49]. Поэтому неэффективная предоперационная системная терапия может прогнозировать подобный ответ на лечение теми же препаратами в адъювант-

ном режиме, то есть потребует использования других схем лекарственного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаврида. – Минск, 2007. – 512 с.
2. Моисеенко, В. М. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы / В. М. Моисеенко, В. Ф. Семиглазов, С. А. Тюлядин. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
3. Огнерубов, Н. А. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы / Н. А. Огнерубов, В. П. Летягин, И. В. Поддубная. – Воронеж, 1993. – С. 72.
4. II фаза клинических испытаний неоадьювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией у больных раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 400-408.
5. Семиглазов, В. Ф. Гормонотерапия рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, К. Ш. Нургазиев, А. С. Арзуманов // Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алматы: Полиграф сервис, 2001. – С. 226-232.
6. Семиглазов, В. Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. Е. Клетцель. – М.: Боргесе, 2006. – 349 с.
7. Тюлядин, С. А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы / С. А. Тюлядин // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конф., Москва, 21 – 23 ноябр., 2000 г. – С. 43-45.
8. Сенсibilизация клеток рака молочной железы MCF-7 к апоптотическому действию эстрадиола / А. М. Щербакова [и др.] // Бюл. Экспер. Биол. – 2006. – № 141(3). – С. 334-337.
9. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer / C. Abrial [et al.] // Breast. – 2006. – Vol. 15. – P. 9-19.
10. Estrogen and Resveratrol Regulate Rac and Cdc42 Signaling to the Actin Cytoskeleton of Metastatic Breast Cancer Cells / N. G. Azios [et al.] // Neoplasia. – 2007. – Vol. 9. – N 2. – P. 147-158.
11. Sequential pre-operative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H. D. Bear [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2019-2027.
12. Beresford, M. J. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer / M. J. Beresford, D. Ravichandran, A. Makris // Cancer Treat. Rev. – 2007. – Vol. 33. – P. 48-57.
13. Breast cancer biology, treatment, and survival in elderly women / V. Bernstein [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20, N 247a. – Abstr. 985.
14. Better characterization of estrogen receptor (ER) positive luminal subtypes using genomic grade / C. Sotiriou [et al.] // 6 General Breast Cancer Symposium Session, San Antonio, Dec. 8-11, 2005. – 2005, San Antonio, TX.
15. Pharmacology of non-steroidal aromatase inhibitors / A. Bhatnagar [et al.] // Hormone-Dependent Cancer / eds. J. Pasqualini, B. Katzenellenbogen. – New York: Marcel Dekker, 1996. – P. 155-168.
16. Bonadonna, G. From adjuvant to neo-adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer: the experience of the Milan Cancer Institute. Steiner Award Lecture 1992 / G. Bonadonna // Int. J. Cancer. – 1993. – Vol. 55. – P. 1-4.
17. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute / G. Bonadonna [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 93-100.
18. Diet and body constitution in relation to subgroups of breast cancer defined by tumour grade, proliferation and key cell cycle regulators / S. E. Borgquist [et al.] // Breast Cancer Res. – 2007. – Vol. 9, N 1. – Abstr. – P. R11.
19. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy / D. A. Cameron [et al.] // Brit. J. Cancer. – 1997. – Vol. 76. – P. 1099-1105.
20. Castiglione-Gertsch, M. Adjuvant treatment of breast cancer: sequen duration of hormonal therapy / M. Castiglione-Gertsch // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – Suppl. 10. – P. 51-53.
21. Castiglione-Gertsh, M. Adjuvant endocrine therapies for postmenopausal women: standards and not / M. Castiglione-Gertsh // Breast. – 2005. – Vol. 14. – Suppl. 1. – Abstr. S24. – P. 9.
22. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E51288) / N. E. Davidson [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5973-5982.
23. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer / M. Colleoni [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 4141-4149.
24. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer / B. C. Coombes [et al.] // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1081-1092.
25. Estrogen receptor β regulates expression of the

- breast cancer 1 associated ring domain 1 (BARD1) gene through intronic DNA sequence / A. L. Creekmore [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 267, N 1-2. – P. 106-115.
26. Linkage of Progestin and Epidermal Growth Factor Signaling: Phosphorylation of Progesterone Receptors Mediates Transcriptional Hypersensitivity and Increased Ligand-Independent Breast Cancer Cell Growth / A. R. Daniel [et al.] // *Steroids.* – 2007. – Vol. 72. – N 2. – P. 188-201.
27. Dixon, J. Phase lib study of neoadjuvant exemestane (EXE) in locally advanced breast cancer / J. Dixon, I. Anderson, W. Miller // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 1908.
28. Dixon, J. M. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: a choice of effective treatment strategies / J. M. Dixon, N. Bundred // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 32. – P. 123-125.
29. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study / W. Eiermann [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1527-1532.
30. 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 / M. J. Ellis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3808-3816.
31. Effect of pre-operative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer / B. Fisher [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2672-2685.
32. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer / J. C. Gazet [et al.] // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 207-214.
33. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy / L. Gianni [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 8715-8721.
34. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease / L. Gianni [et al.] // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – Abstr. 132.
35. Exemestane as neoadjuvant treatment in patients >65 years with T>3 cm; preliminary results of a multicenter Spanish phase II trial / M. Gil [et al.] // Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, 2002, San Antonio. – Abstr.
36. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer / R. C. Goombes [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1081-1092.
37. Kaufmann, M. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer / M. Kaufmann, G. Minckwitz, A. Rody // *Breast.* – 2005. – Vol. 14. – P. 576-581.
38. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update / M. Kaufmann [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1940-1949.
39. Phase II study to define safety and efficacy of exemestane as preoperative therapy for postmenopausal patients with primary breast cancer-final results of the German Neoadjuvant Aromasin Initiative (GENARI) / U. Krainick [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2003. – Vol. 82. – Abstr. – P. 55.
40. Lønning, P. E. Aromatase inhibitors and inactivators for breast cancer therapy / P. E. Lønning // *Drug Aging.* – 2002. – Vol. 19. – P. 277-298.
41. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer / A. Makris [et al.] // *Ann. Oncol. Nov.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1179-1184.
42. Mauri, D. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis / D. Mauri, N. Pavlidis, J. P. Ioannidis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 188-194.
43. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women / L. Mauriac [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 293-298.
44. Miller, W. R. Aromatase inhibitors and breast cancer / W. R. Miller // *Minerva Endocrinol.* – 2006. – Vol. 31. – P. 27-46.
45. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up / J. F. Robertson [et al.] // *Europ. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28A. – P. 908-910.
46. Santen, R. J. Endocrine-responsive cancer / R. J. Santen // *Williams' textbook of endocrinology* / eds. P. R. Larsen [et al.]. – Philadelphia: W.B. Saunders Corp., 2003. – P. 1797-1833.
47. Santen, R. J. Estrogen synthesis inhibitors for breast cancer: an introductory overview / R. J. Santen // *Endocrine-Related Cancer.* – 1996. – Vol. 3. – P. 1-8.
48. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial / S. M. Scholl [et al.] // *Europ. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A. – P. 645-652.
49. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast / G. F. Schwartz [et al.] // *Cancer (Philad.).* – 1994. – Vol. 73. – P. 362-369.
50. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3NO-1, T4NOMO) / V. Semiglazov [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – Abstr. – P. 530.
51. Neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal

pausal breast cancer patients / V. Semiglazov [et al.] // Proc. Fourteenth International Congress on Anti-cancer Treatment. – Paris, 2003. – P. 174.

52. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer / V. F. Semiglazov [et al.] // Ann. Oncol. – 1994. – Vol. 5. – P. 591-595.

53. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in post-menopausal women with ER-positive breast cancer / V. F. Semiglazov [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 519.

54. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel / I. C. Smith [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1456-1466.

55. Phase II study of neo-adjuvant exemestane in postmenopausal patients with operable breast cancer / M. Tubiana-Hulin [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. –

2003. – Vol. 82. – Abstr. – P. 106.

56. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004 / E. P. Winer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 619-629.

57. Exemestane combined with epirubicin, Q1w X (8-12), as preoperative chemoendocrine treatment for patients with primary breast cancer: a phase I study / C. Wolf [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 1819.

58. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / N. Wolmark [et al.] // Journal of the National Cancer Institute Monogr. – 2001. – Vol. 30. – P. 96-102.

Поступила 29.05.2008 г.