

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>Киевский городской клинический онкологический центр, Киев

# НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



И.Б. Шепотин<sup>1</sup>, А.С. Зотов<sup>1</sup>,  
Н.Ф. Аникусько<sup>2</sup>, И.И. Любота<sup>2</sup>,  
Р.В. Любота<sup>1</sup>

Любота Роман Викторович  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца  
03053, Киев, ул. Верховинная, 69  
E-mail: lyubota@ukr.net  
Тел. : +38 (044) 450-82-32;  
+38 (044) 522-37-22;  
+38 (066) 744-50-72

**Ключевые слова:** рак грудной железы, неоадьювантная гормонотерапия, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы.

20–25% больных раком грудной железы впервые обратились за медицинской помощью с местно-распространенным процессом, требующим проведения предоперационной медикаментозной и/или лучевой терапии. Несмотря на более чем 100-летнюю историю применения гормонотерапии для лечения рака грудной железы и ее успешное применение в адьювантном режиме, в качестве неоадьювантной терапии ее используют очень редко. Однако результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности неоадьювантной гормонотерапии РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>+</sup> рака грудной железы у женщин в постменопаузальный период свидетельствуют о высокой частоте достижения объективного ответа со стороны опухоли. Оптимальными средствами для проведения неоадьювантной эндокринотерапии являются ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, экземестан) ежедневно в течение 3–4 мес, применение которых позволяет добиться положительных клинических результатов у 40–60% больных. Развитие предоперационной гормонотерапии должно быть направлено на определение дополнительных факторов (кроме наличия РЭ и/или РП), определяющих положительный ответ на проводимую терапию, что позволит индивидуализировать данный вид лечения и добиться максимальных клинических результатов.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Понятие местно-распространенного рака грудной железы (РГЖ), по определению G.N. Hortobagyi [10, 20], включает:

- опухоли больших размеров — >5 см в наибольшем измерении, или образования меньших размеров, занимающие большую часть маленькой грудной железы;
- опухоли любого размера, прямо распространяющиеся на кожу грудной железы, вызывая изъязвление, отек, или сопровождающиеся появлением сателлитов в коже грудной железы;
- опухоли любых размеров с прямым распространением на грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, исключая грудные мышцы);
- опухоли любых размеров, которые сопровождаются метастазами в смежных или фиксированных друг с другом или с другими структурами подмышечными лимфатическими узлами на стороне поражения; либо клинически определяемыми метастазами во внутренние грудные или надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

По данным Национального канцер-регистра Украины, в 2009 г. 14,3% больных РГЖ впервые обратились за медицинской помощью в III стадии забо-

левания (T3N1M0, T0-3N2-3M0, T4N0-3M0) и около 25% больных со II стадией, которые соответствуют критериям местно-распространенного РГЖ [1].

План лечебных мероприятий, согласно рекомендациям The Systemic Therapy Focus Group (Breast Health Global Initiative (BHGI) Summit, Budapest, Hungary, 2007), при местно-распространенном РГЖ включает, как правило, 3 компонента: предоперационный (системная химио- и/или гормонотерапия), оперативный (радикальные операции различного объема) и послеоперационный (лучевая, системная медикаментозная терапия или их сочетание с обязательным включением гормонотерапии в случае наличия рецепторов к эстрогенам (РЭ) в опухоли) [2, 13].

По различным данным показатели 5-летней выживаемости в этой группе больных в зависимости от схемы проведенного лечения разнородны и колеблются от 40 до 80% [7].

### ВВЕДЕНИЕ

Гормонотерапия (эндокринная, антигормональная терапия) является важным методом лечения больных гормонозависимым РГЖ и заключается в нейтрализации различными методами (хирургический, лучевой, медикаментозный) отрицательного влияния гормонов

на развитие и/или прогрессирование гормонозависимых опухолей. Эндокринная терапия РГЖ насчитывает более чем 100-летнюю историю. Ее начало связывают с работами шотландского хирурга G. Beatson [3, 8] который в 1896 г. опубликовал данные успешного лечения 3 женщин с распространенным РГЖ, которым была произведена двусторонняя овариэктомия. Гипотеза об эффективности предложенного G. Beatson лечения основывалась на особенностях лактации у овец. Он интуитивно пришел к заключению о существовании гуморального контроля одного органа (грудной железы) другим (яичниками). Регресс опухоли был получен у первых трех из 10 оперированных им больных РГЖ. Уже значительно позже была определена патогенетическая роль эстрогенов в возникновении РГЖ [3, 5]. В 1900 г. появилось клиническое сообщение S. Voyn (Больница Черинг Кросс, Лондон) о лечебном значении данной хирургической операции при РГЖ приблизительно у каждой третьей (37%) больной [9]. Причина этого оставалась невыясненной в течение последующих 60 лет. Несмотря на это, хирургическую кастрацию довольно часто выполняли в начале века, особенно при распространенном РГЖ. Как альтернатива хирургической кастрации больных РГЖ в 1922 г. в клиническую практику была внедрена лучевая кастрация. Однако этот метод воздействия на яичники и их способность вырабатывать эстроген уступал хирургической овариэктомии в связи с несовершенством в те времена технического обеспечения и методик лучевой терапии.

Установление роли надпочечников и гипофиза в синтезе эстрогенов привело к внедрению новых подходов в лечении РГЖ. Сперва C. Hugginsom и соавторы в 1940 г. впервые рекомендовали выполнение билатеральной адреналэктомии после овариэктомии. А в начале 50-х годов прошлого века R. Luft и соавторы предложили при распространенном РГЖ гипофизэктомию. Хирургическую эндокринную терапию довольно активно использовали в 50-х годах XX в., однако применение таких методов, как адреналэктомия [3, 4, 17, 18] и гипофизэктомия [3, 5, 7] не нашли широкого применения из-за ограниченного по продолжительности эффекта и высокой частоты тяжелых осложнений. В настоящее время хирургические адренал- и гипофизэктомии представляют только исторический интерес.

Наряду с профилактическими хирургическими вмешательствами в качестве гормонотерапии использовали различные лекарственные средства. Сперва с этой целью применяли андрогены — в частности, тестостерон (P. Ubrich, 1939) и синтетические эстрогены (A. Haddou,

1944), а с 1951 г. прочное место в лечении РГЖ заняли прогестины.

Однако, несмотря на накопленные данные о роли эстрогенов в развитии и течении РГЖ, эффективность гормонотерапии оставалась низкой. Переломным событием в развитии эндокринной терапии РГЖ стало открытие E. Jensen и H. Jacobson. В 1962 г. они синтезировали радиоактивный эстрадиол. С его помощью впервые удалось предположить о существовании рецепторов этих рецепторов для прогнозирования гормоночувствительности опухолей, в том числе и РГЖ [14, 15]. Несколько позднее в дополнение к РЭ стали использовать также определение рецепторов к прогестерону (РП), которые являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестины и определяют ее чувствительность к соответствующим препаратам.

В 1974 г. результаты первых клинических исследований прямой зависимости эффективности гормонотерапии РГЖ от наличия в ткани опухоли РЭ были представлены на научной конференции, организованной Национальным институтом рака США (Бетесда). Итоги этой конференции имели огромный резонанс и многими исследователями конференция рассматривается как поворотный этап в разработке принципов лечения РГЖ [22]. Представленные данные были более чем убедительны: противоопухолевый эффект овариэктомии зарегистрирован у 60% больных с опухолями, содержащими эстрогеновые рецепторы (РЭ<sup>+</sup>-опухоли), и только в 10% случаев — при опухолях, не содержащих эстрогеновые рецепторы (РЭ<sup>-</sup>-опухоли). С этого момента дальнейшие успехи в гормонотерапии РГЖ связаны с применением эндокринных препаратов системного действия, к которым относятся антиэстрогены, прогестины, ингибиторы ароматазы, а также агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [3, 16].

### НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В 1957 г. В. J. Kennedy и соавторы опубликовали результаты лечения 27 пациенток с первично-неоперабельным РГЖ, которые перед операцией в качестве гормонотерапии получали диэтилбестрол. Всем больным удалось выполнить оперативное вмешательство, однако общая 5-летняя выживаемость больных составила 15% [19].

Неoadьювантную химиотерапию стали широко применять в начале 70-х годов XX в. в лечении больных местно-распространенным РГЖ. При этом, целью неoadьювантной химиотерапии было уменьшение первичной опухоли и повышение выживаемости больных. Сегодня

задачами неoadьювантного медикаментозного лечения являются воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и уменьшение объема выполнения оперативного вмешательства (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), определение индивидуальной чувствительности опухоли к использованным противоопухолевым препаратам.

Развитие гормонотерапии РГЖ связано с исследованиями, направленными на изучение роли тамоксифена как альтернативы хирургическому лечению. В неконтролируемых клинических исследованиях (Preece P. E. и соавт., Helleberg A. и соавт., Bradbeer J. и соавт., Allan S. G. и соавт.), опубликованных в 80-х годах XX в., была доказана эффективность тамоксифена при местнораспространенном РГЖ у женщин пожилого возраста, которым ввиду сопутствующих заболеваний хирургическое вмешательство было противопоказано. Однако в данных исследованиях эффективность тамоксифена сравнивали с эффективностью неадьювантных (широкая резекция, туморэктомия) оперативных вмешательств. Результаты этих исследований стали предпосылкой для проведения рандомизированных исследований. В 1991 г. были опубликованы результаты исследования CRC (Cancer Research Campaign). В него включили 380 женщин в возрасте старше 70 лет, которые были рандомизированы в две группы. В 1-й группе проводили радикальное хирургическое вмешательство, во 2-й — пациентки принимали тамоксифен ежедневно в дозе 40 мг. При медиане наблюдения 34 мес не отмечено значимых различий в общей выживаемости и качестве жизни больных этих двух групп, однако на фоне приема тамоксифена зарегистрирован более высокий уровень местных рецидивов (23% против 8%) (Bates T. и соавторы, 1991). Анализ этих исследований показал бесперспективность гормонотерапии РГЖ тамоксифеном в качестве самостоятельного метода даже у больных преклонного возраста. Хирургическое лечение остается основным методом лечения, однако не гарантирует излечение из-за скрытой системности заболевания и требует дополнения системным противоопухолевым лечением: химиотерапией и/или гормонотерапией.

В исследовании, проведенном J. M. Dixon и соавторами (2001), сравнивали три группы пациенток, получавших в качестве неoadьювантной гормонотерапии тамоксифен 20 мг ежедневно в течение 3 мес (65 больных), летрозол (фемару) по 2,5 мг или 10 мг ежедневно также 3 мес (24 больных) и анастрозол (аримидекс) по 1 мг или 10 мг 3 мес (17 больных). У всех пациенток отмечали постменопаузальный период, операбельные опухоли

больших размеров (более 5 см) и высокое содержание РЭ (>20 фмоль/мг белка). Через 3 мес проведения неoadъювантной гормонотерапии оказалось возможным проведение органосохраняющего лечения в группе тамоксифена — у 38 (58%) больных, в группе летроззола — у всех больных, и в группе анастрозола — у 16 (94%) больных. В целом в данном исследовании объективный ответ отмечали у 92% больных с РЭ+ местно-распространенным РГЖ.

Исследование J.M. Dixon инициировало последующие рандомизированные клинические испытания эффективности дооперационного лечения ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол) по сравнению с антиэстрогенами (тамоксифен) у больных РГЖ в постменопаузе с РЭ+/РП<sup>-</sup>-опухолями, для достижения поставленных перед неoadъювантным лечением задач. В этих исследованиях сравнивали эффективность в качестве предоперационной терапии летроззола (2,5 мг/сут) и тамоксифена (20 мг/сут) (letrozole P024), анастрозола (1 мг/сут) и тамоксифена (20 мг/сут), а также их комбинацию (ИМПАСТ), и Аримидекса (1 мг/сут) против тамоксифена (20 мг/сут) (PROACT) (табл. 1) [10, 11, 24].

Заслуживает внимания и тот факт, что в исследовании letrozole P024 была выявлена эффективность летроззола при гиперэкспрессии Her2/neu опухолью (15/17, 88%) по сравнению с тамоксифеном (4/19, 21%, p=0,0004) [24].

В Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова (Российская Федерация) проводили специальное исследование сравнительной эффективности неoadъювантной эндокринотерапии (аромазин или аримидекс) и химиотерапии (доксорубин + таксол, схема АТ). В исследование вошли 152 больных РГЖ в постменопаузе с РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>-</sup>-опухолями T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0. В соответствии с рандомизацией 74 пациентки получили неoadъювантную химиотерапию по схеме АТ (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + таксол 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, 4 цикла); 78 женщин — неoadъювантную эндокринотерапию антиароматазными препаратами в течение 3 мес (аромазин (экземестан) 25 мг, 38 больных; анастрозол (Аримидекс) 1 мг ежедневно, 40 больных) (табл. 2). Выявлена очевидная тенденция к более частому выполнению органосохраняющих операций в группе больных, которым проводили неoadъювантную эндокринную

терапию, по сравнению с химиотерапией (p=0,058; см. табл. 2).

**Таблица 2.** Эффективность различных видов неoadъювантной терапии больных в постменопаузальный период с РЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup>-опухолями (данные НИИ онкологии, 1998–2004 гг.)

Вид неoadъювантного лечения	Результаты лечения	Объективный эффект, %	Органосохраняющие операции, %
Доксорубин + Таксол		75,8	20,6
Анастрозол		80,9	33
Экземестан		90,5	37,9

3-летняя безрецидивная выживаемость достоверно не отличалась и составила 80,2% в группе химиотерапии и 78,6% в группе эндокринотерапии. В группе пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, наиболее частыми побочными токсическими эффектами III/IV степени были: алоpecia (79,3%), нейтропения (43,1%), нейропатия (30%), кардиотоксичность (6,8%). Эндокринотерапию переносили хорошо (приливы — 23%, редкие случаи артралгии — 6%). Таким образом, впервые было показано, что неoadъювантная эндокринная терапия (аромазин, аримидекс) не уступает первичной химиотерапии (схема АТ) по величине объективных ответов на лечение, но значительно легче переносится пациентами. Поэтому предоперационная эндокринная терапия ингибиторами ароматазы может быть альтернативой химиотерапии у больных пожилого возраста с РЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup>-опухолями [23].

## ОДНОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИО- И ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ

Вопрос одновременного применения цитостатиков и антиэстрогенов у больных РГЖ остается открытым, что обусловлено неоднозначностью полученных результатов исследований. Так, например, согласно St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009, прием тамоксифена рекомендовано начинать после проведения химиотерапии [12]. Предпосылкой для этого стали результаты исследования SWOG-8814 [6]. В исследовании приняли участие 1558 больных в постменопаузальный период с РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>-</sup> РГЖ (T1-3, N1-2) после хирургического лечения,

которые были рандомизированы в 3 группы. В 1-й группе (n=381) больные получали тамоксифен по 20 мг/сут в течение 5 лет, во 2-й группе (n=590) — получали 6 циклов полихимиотерапии по схеме CAF (циклофосамид по 100 мг/м<sup>2</sup> перорально с 1-го по 14-й день; доксорубин по 30 мг/м<sup>2</sup> и фторурацил по 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й день) с последующим приемом тамоксифена по 20 мг/сут в течение 5 лет. Больные 3-й группы (n=587) одновременно с полихимиотерапией по схеме CAF (6 циклов) получали тамоксифен по 20 мг/сут в течение 5 лет, начиная с первого дня введения цитостатиков. Полученные в исследовании результаты представлены в табл. 3. Различия в 10-летней общей и безрецидивной выживаемости среди больных 2-й и 3-й группы были на «грани» достоверности (уровень значимости p=0,055).

**Таблица 3.** 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость больных РГЖ в зависимости от схемы адъювантного лечения (SWOG-8814)

10-летняя выживаемость	1-я группа (T), %	2-я группа (CAF-T), %	3-я группа (CAF+T), %
Безрецидивная	48	60	53
Общая	60	68	62

## ВЫВОДЫ

В настоящее время основным методом предоперационного системного лечения больных с местно-распространенным РГЖ является полихимиотерапия. Однако результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности неoadъювантной гормонотерапии РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>-</sup>-зависимого РГЖ у женщин в постменопаузальный период позволяют рассматривать ее как альтернативу химиотерапии. Оптимальными для проведения неoadъювантной эндокринотерапии являются ингибиторы ароматазы третьего поколения (летрозол, анастрозол, экземестан) ежедневно в течение 3–4 мес. Применение ингибиторов ароматазы позволяет добиться положительных клинических результатов у 40–60% больных. Несмотря на это, развитие предоперационной гормонотерапии должно быть направлено на определение дополнительных факторов (кроме наличия РЭ и/или РП), определяющих положительный ответ на проводимую терапию, что позволит индивидуализировать данный вид лечения и добиться максимальных клинических результатов.

**Таблица 1.** Результаты исследований летроззола P024, ИМПАСТ и PROACT

Название исследования	Летрозол P024* (n=337)	ИМПАСТ (n=330)	PROACT (n=451)
Результаты исследований			
Клинический ответ (ПР, ЧР)	55% (Л) против 36% (Т); p<0,001	37% (А) против 39% (А+Т) против 36% (Т)	39,5% (А) против 35,4% (Т)
Органосохраняющие операции	45% (Л) против 35% (Т); p=0,022	44%(А) против 24% (А+Т) против 31% (Т)	43,0% (А) против 30,8% (Т) (n=314)

А — анастрозол (1 мг/сут); Л — летрозол (2,5 мг/сут); Т — тамоксифен (20 мг/сут); ИМПАСТ — Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen; PROACT — Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen.

\*Медиана времени до появления ответа составляла 66 дней в группе летроззола и 70 дней в группе тамоксифена.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень Национального канцер-регистра № 11 (2010) «Рак в Украине, 2008–2009».
2. Летягин В.П., Высоцкая И.В. (1996) Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз), 160.
3. Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. (1997) Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. С.-Пб.: Грифон: 254.
4. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. (2001) Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 344.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Иванов В.Г. и др. (2003) Гормонотерапия операбельного рака молочной железы. Медицинский академический журнал, 3(3): 79–87.
6. Albain K.S., Barlow W.E., Ravdin P.M. et al. (2009) 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*, 19(3): 2055–2063.
7. Anderson V.O., Yip C.H., Smith R.A. et al. (2008) Guideline implementation for breast healthcare in low and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*, 8(1): 2221–2243.
8. Beatson G.T. (1896) On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, 1(2): 104–107.
9. Boyd S. (1900) On oophorectomy in cancer in the breast. *Br. Med. J.*, 1(2): 1161–1167.
10. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. et al. (2006) 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*, 106: 2095–2103.
11. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. (2001) Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann. Oncol.*, 11(12): 1527–1532.
12. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann. Oncol.*, 20(3): 1319–1330.
13. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., McNeese H.D. (1996) Treatment of locally advanced breast cancer. *Disease of the Breast*, Philadelphia: Lippincott-Raven, 585–589.
14. Jensen E.V., Block G.E., Smith S. et al. (1971) Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. In Hall T.C. (ed): Prediction on response in cancer therapy. *Monogr. Natl. Cancer. Ins.*, 34: 55–70.
15. Jensen E.V., Jacobson H.I. (1962) Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent. Prog. Norm. Res.*, 18: 387–414.
16. Jonat W. (2000) Zoladex TM (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. *Eur. J. Cancer.*, 36(5): 67–132.
17. Jordan V.C. (1997) Origins of antiestrogens. In: *Estrogens and Antiestrogens: Basic and Clinical Aspect*. Lindsay R., Dempster D.W., Jordan V.C. (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven, 11: 9–20.
18. Jordan V.C. (1988) The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 11: 197–209.
19. Kennedy B.J., Kelley R.M., White G. et al. (1957) Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer. *Cancer*, 10(1): 1055–1075.
20. Lerner L.J., Holthaus F.J., Thompson C.R. (1958) A nonsteroidal estrogen antagonist 1-p-2 diethylaminoethoxyphenyl-1-phenyl 2-p-methoxyphenylethanol. *Endocrinology*, 63(2): 215–318.
21. Machiavelly M.R., Romero A.O., Peres J.E. et al. (1998) Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer. J. Sci. Am.*, 4(2): 1125–1231.
22. McGuire W.L., Carbone P.P., Volmer E.P. et al. (1975) Estrogen receptors in human breast cancer. *New York: Raven Press*, 232.
23. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. et al. (2003) Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2MO). *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 82(3): 9–22.
24. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. (2005) Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 23(1): 5108–5116.

## Неоадьювантна гормонотерапія місцево-поширеного раку грудної залози

I.B. Shepotin<sup>1</sup>, O.C. Zotov<sup>1</sup>, M.F. Anikusko<sup>2</sup>, I.I. Liubota<sup>2</sup>, P.V. Liubota<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

**Резюме.** 20–25% хворих на рак грудної залози вперше звернулися за медичною допомогою з місцево-поширеним процесом, що вимагає проведення передопераційної медикаментозної та/або променевої терапії. Незважаючи на більш ніж 100-річну історію застосування гормонотерапії для лікування раку грудної залози та її успішне застосування в ад'ювантному режимі, як неоад'ювантну терапію її використовують дуже рідко. Однак результати рандомізованих досліджень з вивчення ефективності неоад'ювантної гормонотерапії PE<sup>+</sup> і/або RP<sup>+</sup> раку грудної залози у жінок в постменопаузальний період свідчать про високу частоту досягнення об'єктивної відповіді з боку пухлини. Оптимальними засобами для проведення неоад'ювантної ендокринотерапії є інгібітори ароматази третього покоління (летрозол, анастрозол, екземестан) щоденно протягом 3–4 міс, застосування яких дозволяє досягти позитивних клінічних результатів у 40–60% хворих. Розвиток передопераційної гормонотерапії має бути спрямований на визначення додаткових факторів (крім наявності PE та/або RP), які визначають позитивну відповідь на проведену терапію, що дозволить індивідуалізувати даний вид лікування і домогтися максимальних клінічних результатів.

**Ключові слова:** рак грудної залози, неоад'ювантна гормонотерапія, антиестрогени, інгібітори ароматази.

## Neoadjuvant hormonal therapy of locally advanced breast cancer

I.B. Shepotin<sup>1</sup>, A.S. Zotov<sup>1</sup>, N.F. Anikusko<sup>2</sup>, I.I. Liubota<sup>2</sup>, R.V. Liubota<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National medical university named after A.A. Bogomolets, Kiev  
<sup>2</sup>Kiev municipal clinical oncological centre, Kiev

**Summary.** 20–25% patients with breast cancer was first asked for medical help with locally advanced process that requires preoperative medication treatment and/or radiation therapy. Despite more than 100 year history of hormone therapy for breast cancer, and its successful application in the adjuvant setting mode, as neoadjuvant therapy is used very rarely. However, the results of randomized studies on the effectiveness of neoadjuvant hormonal ER<sup>+</sup> and/or PR<sup>+</sup>-dependent breast cancer in postmenopausal women, indicate a high frequency to achieve an objective response by the tumor. Optimal for neoadjuvant hormonal therapy is an aromatase inhibitor third-generation (letrozole, anastrozole, exemestane) daily for 3–4 months. The use of aromatase inhibitors can achieve positive clinical results in 40–60% of patients. Despite this, the development of preoperative hormone therapy should be aimed at identifying additional factors (other than the presence of ER and/or PR), defining a positive response to treatment, which will individualize this type of treatment and maximize clinical outcomes.

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