



¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

³ Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Санкт-Петербург

⁴ Частная практика

Предоперационная (неoadъювантная) эндокринотерапия рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов², Г.А. Дашян¹, В.Г. Иванов¹, А.Е. Клетсель⁴, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, Т.Ю. Семиглазова¹, Д.Е. Мацко³, Ж.В. Брянцева¹, И.В. Никитина¹, Д.Е. Щедрин¹, Л.М. Берштейн¹

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Неoadъювантная эндокринотерапия является превосходным вариантом лечения для пожилых больных с позитивными по эстрогеновым рецепторам (ЭР+) опухолями в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства в качестве первого этапа из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможным выполнение органосохраняющих операций, а для отдельных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни применение эндокринотерапии может обеспечить контроль над течением заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная эндокринотерапия

Относительно недавно неoadъювантная эндокринотерапия стала рассматриваться как привлекательная альтернатива химиотерапевтическому лечению у постменопау-

узальных пациенток с крупными или неоперабельными опухолями, позитивными по эстрогеновым рецепторам (ЭР+). И хотя на сегодняшний день не было проведено крупных рандомизированных

исследований, в которых бы сравнивали результаты одного только хирургического лечения и проведения неoadъювантной эндокринотерапии с последующим хирургическим вмешательством, ряд исследований ингибиторов ароматазы продемонстрировал обнадеживающие результаты. В нескольких крупных исследованиях проводилось сравнение различных ингибиторов ароматазы и тамоксифена. Одной из основных конечных точек, по которым проводилась оценка, являлась частота выполнения органосохраняющего лечения. Есть ряд преимуществ от использования неoadъювантной эндокринотерапии в сравнении с хирургической операцией в качестве первого этапа лечения. Наиболее очевидным из них является возможность снижения стадии за-



болевания и уменьшения размера крупных или местнораспространенных опухолей, что позволяет оптимизировать хирургическое вмешательство или уменьшить его объем. Например, часто в случаях, когда больной показана мастэктомия, при помощи неoadъювантной эндокринотерапии удается уменьшить объем вмешательства до органосохраняющей операции. Это тем более важно, если учесть, что органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией, обладает значительными преимуществами в аспекте психологической реабилитации, лучшим косметическим результатом при схожем результате лечения в сравнении с мастэктомией. На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неoadъювантной терапии, ограничены, но уже имеющиеся результаты являются весьма обнадеживающими. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неoadъювантной гормональной терапии, относятся к старшей возрастной группе, однако исследования показывают, что при предоставлении выбора пожилые больные выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые.

Летрозол в сравнении с тамоксифеном

В НИИ онкологии с 1997 по 2004 г. было проведено четыре рандомизированных испытания неoadъювантной эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ). Первое из них выполнено в рамках Международного многоцентрового протокола 024 «Неoadъювантная гормонотерапия летрозолом против тамоксифена у женщин с РМЖ ЭР+/ПР+ в постменопаузе» (спонсор – компания «Новартис», Швейцария) [1]. Результаты исследования 024, включавшего 377 больных РМЖ ЭР+, показали, что частота клинических ответов значительно выше при лечении летрозолом, в сравнении с тамоксифеном (55% против 36%, $p < 0,001$). Пациентам, полу-

чавшим летрозол, значительно чаще выполнялись органосохраняющие операции, чем в группе «тамоксифен» (45% против 35%, $p = 0,022$). Медиана времени до появления ответа равнялась 66 дням в группе «летрозол» и 70 дням в группе «тамоксифен». Особенно высокие показатели, свидетельствующие в пользу летрозола, наблюдались у больных, опухоли которых экспрессировали одновременно рецепторы человеческого эпидермального фактора роста (Human Epidermal Growth Factor Receptor) HER1 и/или HER2 и рецепторы эстрогенов (ЭР+). Найденная закономерность подтверждается и данными других исследований, свидетельствующих об относительно слабом ответе таких опухолей на терапию тамоксифеном, что близко по сути к механизму прогрессии на тамоксифене из-за его преобладающего эффекта агониста в присутствии HER1 или HER2 или при активации HER1 или HER2 патогенетического механизма роста РМЖ [2].

Анастрозол в сравнении с тамоксифеном

В продолжающемся исследовании, названном IMPACT (IL34: Immediate Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen – Непосредственное предоперационное применение Аримидекса по сравнению с тамоксифеном), сравнивается анастрозол (1 мг/сут) с тамоксифеном (20 мг/сут) и с комбинацией «анастрозол + тамоксифен» (А + Т). Промежуточные результаты проекта IMPACT были доложены в 2003 г. на Ежегодной конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио (США). Вопреки ожиданиям, не было обнаружено достоверных отличий частоты объективных ответов опухоли при сравнении анастрозола (Аримидекса) с тамоксифеном и с комбинацией «А + Т». Этот вывод, по признанию исполнителей проекта, нельзя назвать окончательным, так как частота органосохраняющих операций в группе больных, получавших анастрозол, оказалась

достоверно выше (в 1,5 раза), чем среди больных, леченных в предоперационном периоде тамоксифеном.

Второе клиническое испытание проходило в рамках Международного адъювантного проекта АТАС (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination – Аримидекс (А) против тамоксифена (Т) против комбинации (А + Т) в неoadъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных РМЖ с ЭР+ опухолями), только со значительно меньшим числом включенных пациентов.

С 1998 по 2002 г. в исследование включено 87 больных РМЖ постменопаузального возраста (от 55 до 74 лет) с рецепторположительными опухолями (ЭР+ и/или прогестероновый рецептор (ПР)+), отнесенными к категории T2N1M0, T3N0-1M0, T4N0M0.

При клинической оценке (пальпация) полный ответ опухоли наблюдался у 13,3% больных 1-й группы (получавших лечение анастрозолом), 10,3% больных 3-й группы (получавших тамоксифен) и ни разу – во 2-й группе (получавших комбинированное лечение анастрозолом и тамоксифеном). Частичный ответ достоверно чаще наблюдался в группе больных, получавших один анастрозол, по сравнению с лечеными тамоксифеном или получавшими комбинированное лечение (А + Т) (80% против 48% и против 42%, $p = 0,048$). При оценке лечебного эффекта с помощью маммографии объективный ответ (частичный или полный регресс опухоли) наблюдался у 55,5% больных, получавших анастрозол, 40% больных, получавших комбинированное лечение (А + Т), и у 36% больных, получавших тамоксифен ($p = 0,058$). При изучении лечебного эффекта с помощью динамического ультразвукового исследования молочных желез объективный ответ зарегистрирован у 44% больных, получавших анастрозол, 32% больных, получавших комбинированную эндокринотерапию (А + Т), и у 30% больных, получавших один тамоксифен.

ОНКОЛОГИЯ



При патоморфологическом изучении операционных препаратов полное исчезновение инвазивных опухолевых клеток (РСР) наблюдалось у двух больных после лечения анастрозолом, у одной больной после комбинированного лечения и у одной больной после терапии тамоксифеном.

Органосохраняющие операции (сегментарная резекция + подмышечная диссекция) были выполнены у 42% больных 1-й группы (получавших один анастрозол), у 30% больных, получавших комбинированную эндокринотерапию (А + Т), и у 30% больных, получавших один тамоксифен ($p=0,056$). В работе было также показано явное уменьшение уровня рецепторов прогестерона (ПР) в группе больных, получавших один анастрозол. У 14 из 30 больных, получавших тамоксифен (то есть в 46,6% случаев), после лечения не определялись рецепторы прогестерона. Средний уровень рецепторов прогестерона до лечения анастрозолом достигал 106 фмоль/мг, а после окончания лечения – лишь 11,3 фмоль/мг. Экспрессия ПР эффективно подавлялась анастрозолом, но не тамоксифеном.

В сравнительном исследовании предоперационной терапии Ариמידексом или тамоксифеном (PROACT, Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) критерии включения были аналогичны критериям в исследовании IMPACT, хотя в него тоже включались неоперабельные больные [3]. Это исследование также отличалось тем, что включало группу больных, получавших конкурентную неоадъювантную химиотерапию. Рандомизация проводилась до набора 202 больных, получавших лечение анастрозолом, или 201 больной, получавшей лечение тамоксифеном в течение 3 месяцев. Между группами исследования не было отмечено значимой разницы в частоте объективных ответов при оценке методом ультразвукового исследования (УЗИ) или методом установки металлических клипс по периферии опухолевого узла. Однако была

отмечена тенденция в отношении улучшения результатов лечения в группе больных, получавших анастрозол, при сравнении с другими группами, получавшими только эндокринотерапию тамоксифеном. Значительно более высокая частота объективного ответа отмечалась в группе лечения анастрозолом среди больных, нуждавшихся в мастэктомии или считавшихся неоперабельными на момент включения в группу.

Эксеместан в сравнении с тамоксифеном

Несколько недавно проведенных клинических испытаний говорят в пользу применения ингибиторов ароматазы в качестве неоадъювантной терапии гормоночувствительного РМЖ. Например, нами были представлены результаты исследования, в котором сравнивали эффективность эксеместана и тамоксифена в качестве неоадъювантной терапии [4]. В этом исследовании, включившем 151 постменопаузальную больную, пациенты с ЭР+ или ПР+ РМЖ рандомизировались в группы 3-месячного неоадъювантного лечения тамоксифеном или эксеместаном. Неоадъювантная терапия эксеместаном приводила к значительному повышению частоты клинических объективных ответов на лечение (76% против 40%, $p=0,05$) и повышению частоты выполнения органосохраняющих операций (37% против 20%, $p=0,05$), однако не было отмечено значимой разницы при оценке ответа на лечение методом маммографии и УЗИ. Таким образом, эксеместан является более эффективным препаратом для проведения неоадъювантной терапии у постменопаузальных больных с ЭР-позитивным РМЖ, нежели тамоксифен.

Прямое сравнение неоадъювантной эндокринотерапии и химиотерапии

В течение многих лет первичное системное (неоадъювантное) лечение, предшествующее местно-

му лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. Химиотерапия являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неоадъювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ЭР-позитивными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех этих исследованиях являлась частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ЭР и/или ПР) – мишень для эндокринотерапии. Предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ЭР и/или ПР. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксансодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR, complete pathomorphological response) после проведения неоадъювантной химиотерапии значительно выше среди больных с ЭР-негативными ПР-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [5, 6]. В исследовании ECTO I (The I European Cooperative Trial in Operable breast cancer – Первое европейское объединенное исследование операбельного рака молочной железы) полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неоадъювантной химиотерапии наблюдался у 42% больных с ЭР-негативными опухолями по сравнению с 12% в группе ЭР-позитивных больных [7]. В исследовании NSABP B-27 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 – Протокол



национального проекта хирургического и адъювантного лечения рака молочной железы и кишечника В-27) у больных с ЭР-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных с ЭР-позитивными опухолями, как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела [8]. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало, если таковые вообще были, прямых сравнений неoadъювантной эндокринотерапии и неoadъювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинических онкологов) 2004 (Новый Орлеан, США) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неoadъювантную эндокрино- и химиотерапию.

Представленное исследование является открытым рандомизированным исследованием фазы IIb, направленным на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (эксеместан или анастрозол) и химиотерапии (доксорубин и паклитаксел, каждые 3 недели, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ЭР-позитивным РМЖ.

239 больных ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) рандомизировались в группы неoadъювантной эндокринотерапии (анастрозол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день в течение 3 месяцев, 121 больная) или химиотерапии (доксорубин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м², 4 цикла с перерывом в 3 недели, 118 больных). На момент включения в исследование больным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию. После выполнения органосохраняющей операции все пациенты подвергались лучевой терапии (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 5,6 лет.

Таблица. Общая частота объективного ответа на лечение среди больных с высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов*

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n = 70)	Химиотерапия (n = 63)	Значение p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по данным маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

* Высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов определяется при значении ≥ 6 баллов по шкале Allred или ≥ 120 фмоль/мг.

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности терапии [9]. Частота ответа (ЧО = частичный регресс (ЧР) (partial regression, PR) + полный регресс (ПР) (complete regression, CR)) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5%) и в группе химиотерапии (63,6%, $p > 0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших экземестан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция к более высокой частоте ответа на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ЭР (значение Allred ≥ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43% против 24%, $p = 0,054$; табл.).

Не было отмечено значимой разницы между эндокринотерапией и химиотерапией в отношении частоты местнорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2% и 7,6%, $p = 0,99$; 14,8% и 15,2%, $p = 0,83$ соответственно). Не было также отмечено значимой разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118 больными, получавшими химиотерапию: 71,0% и 67,7% соответственно ($p > 0,5$). После 5,6 лет наблюдения были собраны данные

о 35 «событиях» в группе больных, получавших эндокринотерапию (24 из 66, подвергшихся мастэктомии, и 11 из 55, подвергшихся органосохраняющей операции). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 63,6% после мастэктомии и 72,6% после органосохраняющей операции ($p = 0,076$). Побочные явления лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе пациенток, получающих эндокринотерапию. У 6 больных, получающих химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приводящая к прерыванию лечения. Случаев смерти не было.

Наше исследование показало, что у постменопаузальных больных с ЭР-положительными опухолями эндокринотерапия ингибиторами ароматазы дает такую же частоту объективного ответа на лечение, частоту выполнения органосохраняющих операций, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, как и химиотерапия. Нежелательные явления чаще наблюдались у больных, получавших химиотерапию. Эндокринотерапия хорошо переносилась больными. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы является разумной альтернативой предоперационной химиотерапии у постменопаузальных женщин с ЭР-положительными опухолями, в особенности у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.



**Комбинированная
эндокринотерапия
и анти-HER2-терапия больших
с коэкспрессией рецепторов
стероидных гормонов и HER2**

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, состоящее из различных молекулярных подтипов, определяемых профилированием генов экспрессии. Идентификация этих подтипов все чаще используется для установления клинического исхода (то есть прогноза заболевания) и выбора терапевтических подходов. Молекулярные подтипы в значительной мере определяются экспрессионным статусом гормональных рецепторов и 2-м рецептором человеческого эпидермального фактора роста [10]. Однако коэкспрессия гормональных рецепторов (ЭР/ПР) и HER2 наблюдается не очень часто при РМЖ; все же приблизительно половина сверхэкспрессирующих HER2 опухолей также коэкспрессируют гормональные рецепторы. Как эти опухоли ведут себя и, что более важно, как они отвечают на различные виды терапии, остается вопросом, на который пока нет исчерпывающего ответа. Однако известно, что гормонально-рецепторная позитивность (ЭР+ и/или ПР+) предсказывает эффективность эндокринотерапии, а экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия HER2 ответственна за явную резистентность к гормонотерапии даже при наличии в опухоли гормональных рецепторов [2]. В дополнение к этому отметим: повышенная экспрессия HER2 является независимым неблагоприятным прогностическим фактором безотносительно гормонально-рецепторного статуса опухоли. Поэтому ЭР+/HER2+ опухоли могут быть слишком агрессивными, чтобы получить какую-то пользу от одной гормонотерапии. Эти наблюдения служат серьезным основанием для исследования комбинированной анти-ЭР- и анти-HER2-терапии при ЭР+/HER2+ опухолях молочной железы. Стратегии лечения, направленные на HER2, в докли-

нических моделях показали возможность преодоления резистентности к эндокринотерапии при ЭР+/HER+ опухолях [11]. Хотя анти-HER2-терапия (трастузумаб, лапатиниб) в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения местнораспространенного и метастатического РМЖ, остается открытым вопрос, будет ли эффективной комбинация «анти-HER2-терапия + гормональная терапия». Если такая комбинация окажется полезной, это будет означать появление новых возможностей выбора вида лечения при ЭР-положительном/HER2-положительном раке молочной железы.

Только в двух исследованиях, включая наше испытание, имеются проспективные и определенные доказательства того, что HER2-позитивные опухоли действительно менее чувствительны к гормонотерапии. Это особенно очевидно в исследовании S. Johnston и соавт. [12], в котором ответ (RR, response rate) на гормонотерапию в HER2-позитивной популяции (15%) составлял лишь половину того, что наблюдался во всей популяции больных, включая и HER-негативных больных (32%). И, что еще более важно, эти исследования впервые продемонстрировали, что добавление любого из двух официально разрешенных видов анти-HER2-терапии – как моноклонального антитела трастузумаба, так и ингибитора тирозинкиназы лапатиниба – к гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозолу или анастрозолу) приводит к существенному улучшению показателей беспрогрессивной выживаемости (PFS, progression free survival) и увеличению показателя ответа на лечение (RR) у больных с ЭР+ и HER2+ опухолями.

**Лечение летрозолом
в комбинации с ингибитором
mTOR эверолимусом**

Маммарная мишень рапамицина (mTOR, mammalian target of rapamycin) – киназа в PI3K/Akt-сигнальном патогенетичес-

ком пути – интегрирует стимуляцию фактора роста с другими сигнальными путями, контролирующими клеточный рост и пролиферацию [11].

При раке молочной железы PI3K/mTOR модулирует ответы на сигналы, передающиеся через рецепторы эстрогенов и через семейство человеческого эпидермального фактора роста (EGFR – HER2). Этот патогенетический путь важен в клинической чувствительности РМЖ к эндокринной терапии.

В эксперименте было показано, что клетки рака молочной железы с нарушенной регуляцией Akt-сигнального пути становятся резистентными к гормонотерапии, но чувствительность может быть восстановлена с помощью применения эверолимуса или других ингибиторов mTOR [11, 13, 14]. Более того, на моделях эстрогензависимого рака молочной железы субнаномолекулярные концентрации эверолимуса тормозили рост опухолевых клеток *in vitro* и усиливали противоопухолевую активность ингибитора ароматазы летрозола.

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR+RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68% у пациентов группы «эверолимус» и 59% в группе «плацебо». При расчетах по одностороннему тесту (хи-квадрат, $p=0,0616$; порог достоверности $p \leq 0,10$) полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13% больных группы «эверолимус» и 9% больных группы «плацебо»; частичные ответы (PR) отмечались у 55% пациентов в группе «эверолимус» и у 50% пациентов группы «плацебо».

Заключение

Последние исследования ясно продемонстрировали, что ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) и ингибитор ароматазы (эксеместан) могут стать препаратами выбора для терапии первой линии гормоночувствительного метастатического РМЖ, а профиль безопасности препара-

Онкология



тов делает их привлекательными для назначения в неoadъювантной и адъювантной терапии у постменопаузальных женщин с ЭР+/ПР+ опухолями. В настоящее время ингибиторы ароматазы исследуются (в том числе с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) в качестве препаратов для «химиопрофилактики» рака молочной железы у женщин группы высокого риска. ☺

Литература

1. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 11. P. 1527–1532.
2. Ellis M.J., 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. Vol. 19. № 18. P. 3808–3816.
3. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial // *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 10. P. 2095–2103.
4. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov V. et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 23. № 16S. Part I of II (Supplement). 2005. P. 530.
5. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 19. P. 6622–6628.
6. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 465–472.
7. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 24. Pt. 1. P. 8715–8721.
8. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 13. P. 2019–2027.
9. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer.* 2007. Vol. 110. № 2. P. 244–254.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* 2000. Vol. 406. № 6797. P. 747–752.
11. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
12. Johnston S., Pippen J. Jr., Pivot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5538–5546.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашиян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. М.: Медпресс-информ, 2011. 94 с.
14. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. Руководство для врачей. СПб.: Аграф+, 2011. 112 с.

Preoperative (neoadjuvant) endocrine therapy of breast cancer

V.F. Semiglazov¹, V.V. Semiglazov², G.A. Dashyan¹, V.G. Ivanov¹, A.Ye. Kletsel⁴, Ye.K. Zhiltsova¹, R.V. Donskikh¹, T.Yu. Semiglazova¹, D.Ye. Matsko³, Zh.V. Bryantseva¹, I.V. Nikitina¹, D.Ye. Shchedrin¹, L.M. Bershtein¹

¹ Federal state budgetary institution ‘Petrov Research Institute of Oncology’ of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

² State Educational Institution of Higher Professional Training ‘St. Petersburg Pavlov State Medical University’ of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³ Diagnostic and Treatment Center of the Beriozin International Institute of Biologic Systems, St. Petersburg

⁴ Private practice

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Neoadjuvant endocrine therapy is an excellent treatment option for elderly patients with ER (estrogen receptor)-positive breast cancer not eligible for primary surgery due to severe comorbid conditions. In such patients reduction of size of the primary tumor may arrange for breast conserving surgery to be done, and in certain patients with short life-expectancy endocrine therapy may provide disease control.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy