

## Эндокринная терапия рака молочной железы у женщин ENDOCRINE THERAPY FOR FEMALE BREAST CANCER

Н.П. Макаренко  
N.P. Makarenko

В статье в историческом плане освещены вопросы эндокринного лечения рака молочной железы (МЖ) у женщин. Особое место уделено системному применению современных препаратов, которые заняли достойное место в лечении рака МЖ, особенно генерализованных форм.

**В** Российской Федерации рак молочной железы (МЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. На конец 1996 г. находилось под наблюдением 302 170 женщин, больных раком МЖ. Несовершенство диагностики, недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети и низкая пропаганда знаний среди населения обуславливают тот факт, что около 40% женщин, больных раком МЖ, начинают лечение в III и IV стадиях заболевания, которые считаются первично-неоперабельными. Генерализация опухолевого процесса может наступить в любые сроки после окончания лечения первичной опухоли, что увеличивает число больных с распространенными формами заболевания.

Несмотря на некоторые успехи в ранней диагностике в связи со все более широким применением маммографии и ультразвуковой томографии, число больных с запущенными формами заболевания увеличивается как в России, так и в странах СНГ.

Лечение далеко зашедшего рака МЖ остается одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии. При III и IV стадиях заболевания у больных не может быть применено только хирургическое лечение в чистом виде. Эти стадии заболевания требуют применения комплексного лечения, включающего в себя лучевое воздействие, химиотерапию и гормональное лечение. Согласно современным представлениям пролиферативные процессы в нормальной и опухолевой ткани молочной железы зависят от сочетанного влияния эстрогенов и гормонов передней доли гипофиза. Большинство существующих методов гормонотерапии рака МЖ направлено на подавление выработки эстрогенов, которым придается одно из решающих значений в возникновении, росте и метастазировании рака МЖ. В 1896 г., т.е. более 100 лет назад, хирург из Глазго Jeoral Beatsou опубликовал данные успешного лечения 3 женщин, больных распространенным раком МЖ, которым была произведена двусторонняя овариэктомия; это была первая попытка гормонального лечения рака молочной железы, хотя термин "гормон" был введен только в 1905 г. Хирургическую кастрацию довольно часто выполняли в начале века, особенно при распространенном раке МЖ. Положительные результаты после этой операции отмечали у 30% больных.

1922 г. был ознаменован внедрением лучевой кастрации, которая, как показала жизнь, в те времена уступала хирургической в связи с несовершенством технического обеспечения и методик лучевой терапии.

Доказано, что надпочечники (наряду с яичниками) являются источником стероидных гормонов, в том числе эстрогенов, продолжая продуцировать их и с наступлением менопаузы. С. Hugginsom и соавт. в 1940 г. впервые рекомендовали выполнение билатеральной адреналэктомии после овариэктомии. Позже, в начале 50-х годов, R. Juft и соавт. предложили при распространенном раке МЖ гипофизэктомию.

Хирургическая эндокринная терапия довольно активно использовалась в 50-х годах, однако применение таких методов, как адреналэктомия и гипофизэктомия требует высокой специализации и оснащенности хирургов, а в дальнейшем – длительной заместительной терапии, что неизбежно ограничивает возможность широкого внедрения их в практику. В нашей стране оба эти метода были малопопулярны. В настоящее время хирургические адренал- и гипофизэктомии представляют только исторический интерес.

Развитие гормонотерапии шло по пути использования андрогенов – в частности, тестостерона (P. Ubrich, 1939 ) и синтетических эстрогенов (A. Haddou, 1944), а с 1951 г. прочное место в лечении рака МЖ заняли прогестины. История развития гормональной терапии отражает внедрение более простых и менее агрессивных методов. Так ингибиторы ароматазы заменили адреналэктомию, агонисты релизинг-гормона гипофиза – овариоэктомию, антиэстрогены заменили эстрогены у больных в менопаузе, прогестины – отчасти андрогены.

В 1962 г. впервые удалось предположить существование рецепторов эстрогенов в опухолях, а позже использовать определение уровня этих рецепторов для прогнозирования гормоночувствительности. Выявление рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона) на поверхностной мембране клеток рака МЖ открыло большие перспективы. В настоящее время они являются важнейшим показателем для определения гормоночувствительности опухоли. Дальнейшие успехи в гормонотерапии распространенного рака МЖ связаны с применением эндокринных препаратов системного действия, таких как антиэстрогены, прогестины, ингибиторы ароматазы, а также агониста релизинг-гормона лютеинизирующего гормона, синтетическим аналогом природного гонадотропин-релизинг гормона (гозерелин). Применение *гозерелина* – это новые современные возможности выключения эстрогенной функции яичников у женщин в репродуктивном периоде и в менопаузе. При постоянном применении гозерелин ингибирует выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, что ведет к снижению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови снижается к 21-му дню после инъекции первой дозы гозерелина (1 депо содержит 3,6 мл препарата) и при постоянном лечении (1 инъекция 1 раз в 28 дней) остается сниженной до уровня постменопаузы. Гозерелин – первый препарат, для которого была приготовлена подобная депо-форма. Результаты клинических испытаний показали, что частота объективного эффекта при лечении золадексом сходна с таковой при хирургической овариоэктомии.

Необходимо подчеркнуть, что в России определение рецепторов стероидных гормонов в опухоли, как правило, не производят не только в онкологических диспансерах, но и в ряде крупных онкологических институтов. Это означает, что приблизительно 25 – 30% женщин напрасно подвергаются хирургической и лучевой кастрации. Достоинством препарата гозерелин является то, что лечение может быть немедленно прекращено в любой момент при отсутствии или окончании

эффекта. Лечебный эффект гозерелина зависит от рецепторного статуса: при положительных рецепторах эстрогенов и рецепторах прогестерона (РЭ+РП+) он наибольший и составляет 74%, РЭ+РП- – 34%, РЭ-РП+ – 33%, РЭ-РП- – 10%.

Отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона коррелирует с наименьшей результативностью. Эффект отмечен при различной локализации метастазов, хотя окологрегионарные метастазы, а также метастазы в кости лучше реагируют на лечение (62,6 и 46,7% полной и частичной ремиссии). У больных с висцеральными и множественными метастазами эффект составляет 45 и 35% соответственно.

Антиэстрогены (тамоксифен, торемифен) заменили применение эстрогенов у больных раком МЖ в постменопаузе. **Тамоксифен** представляет собой антиэстроген, применение которого значительно изменило ход заболевания рака МЖ, в особенности у неменструирующих больных с положительными рецепторами эстрогенов. Большинство клиницистов рассматривают тамоксифен как "золотой стандарт" эндокринного препарата для лечения раком МЖ, поэтому синтез и выявление противоопухолевой активности тамоксифена, вне всяких сомнений, является одним из важнейших достижений онкологии XX столетия.

Было показано, что тамоксифен эффективен при всех стадиях рака МЖ. У больных, страдающих раком МЖ с развившейся устойчивостью к тамоксифену после начального положительного ответа, часто наблюдают положительную реакцию на применение эндокринных препаратов второй линии – ингибиторов ароматазы, которые заменили адrenaлэктомию. У женщин в постменопаузальном периоде основным механизмом продукции эстрогенов является превращение с помощью фермента ароматазы адrenaльного стероида андростендиона в эстрон, а затем в эстрадиол. Кроме того, имеются данные, что у женщин в глубокой менопаузе андростендион может вырабатываться не только надпочечниками, но и яичниками. При этом также происходит превращение андрогена андростендиона в эстрогены под действием фермента ароматазы.

В начале 70-х годов был открыт ингибитор ароматазы **аминоглутетимид** (АГ), ранее уже использовавшийся, но не в онкологической практике, а как противосудорожное, противоэпилептическое средство под названием "хлоралгидрат". В 1960 г. хлоралгидрат (аминоглутетимид) был изъят как противосудорожное средство по причине развития в ряде случаев кортико-адrenaловой недостаточности. Исходя из убеждения, что аминоглутетимид способен вызвать так называемую медикаментозную адrenaлэктомию, это средство с 1967 г. стали использовать в терапии распространенного рака МЖ. У менструирующих женщин не наблюдали достоверного снижения уровня эстрогенов в результате использования АГ, а терапевтический эффект у больных в менопаузе, по всей вероятности, объяснялся снижением уровня эстрогенов в плазме крови в результате ингибирования ароматазы.

Таким образом, в ряде исследований было отмечено, что АГ так же эффективен, как прогестины и антиэстрогены. Однако АГ не действует избирательно только на ароматазу, он подавляет целый ряд ферментов, участвующих в адrenaловом стероидогенезе. Поэтому АГ следует комбинировать с кортикоидами для предупреждения возможной кортикальной недостаточности и ее последствий.

Зная, что угнетение ароматазы является эффективным лечением рака МЖ на поздних стадиях у женщин в постменопаузальном периоде, с середины 80-х и до начала 90-х годов исследователи проводили поиски новых ингибиторов ароматазы, которые обладали бы лучшей переносимостью и более удобным режимом дозирования. Это привело к созданию мощного высокоселективного нестероидного перорального ингибитора ароматазы **анастрозола**. **Анастрозол** не влияет на продукцию стероидных гормонов надпочечниками и не требует применения кортикоидов для заместительной терапии. При этом клиническое улучшение достигается более чем у трети пациентов. Объективный ответ на лечение анастрозолом в суточной дозе 1 мг составил 35,4%, при этом ответ на лечение прогестином мегестрол ацетатом в суточной дозе 160 мг был равен 34,0%.

Уровень супрессии эстрогенов остается постоянным при продолжении приема препарата (как при суточной дозе 1 мг, так и при применении в суточной дозе 10 мг), средняя концентрация эстрадиола в сыворотке уменьшается более чем на 80%, так что увеличение дозы анастрозола не влечет за собой более глубокой супрессии эстрогенов и дозировка в 10 мг не дает каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с дозой в 1 мг.

Широкий спектр эндокринологических воздействий у больных раком МЖ могут вызвать **прогестины** (медроксипрогестерон ацетат и др.) в основном за счет снижения уровня эндогенных эстрогенов. Наряду с этим наблюдают андрогеноподобное и глюкокортикоидоподобное действие. Эффективность различных прогестинов (медроксипрогестерон ацетат, мегестрон ацетат и др.) при лечении метастатического рака МЖ колеблется от 28 до 34%. Таким образом, можно констатировать, что у больных раком МЖ правильно выбранный вид эндокринной терапии является надежным лечебным воздействием, приводящим нередко к стойкому лечебному эффекту на многие месяцы, а иногда и годы.

#### Литература:

1. Моисеенко Р.М. и др. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. – Санкт-Петербург: Грифон, 1997.
2. Летагин В.П. и др. Рак молочной железы. – Москва, 1996.