

АДЪЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

И.В. Высоцкая, К.В. Максимов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

История гормонотерапии как высокоэффективного варианта лечения рака молочной железы (РМЖ) насчитывает более 100 лет. В 1896 г. Дж. Бетсон [1] опубликовал первое сообщение о ремиссии, достигнутой у трех больных распространенным РМЖ после выполненной овариоэктомии. Эта публикация была первой попыткой оценки роли эндокринной системы в канцерогенезе РМЖ, определения механизмов стероидогенеза, а также влияния стероидов на ткани-мишени.

Созданное направление привело в последующем к разделению РМЖ на гормонозависимый и гормонезависимый.

Большим шагом вперед явились сформулированная в середине прошлого века теория нейрогуморального контроля гипофиза со стороны гипоталамуса [2] и изучение соответствующих выделяемых им субстанций (рилизинг-гормонов). Оказалось, что эти гормоны непосредственно влияют на все жизненно важные функции организма, в том числе на стероидогенез в тканях-мишенях.

Импульсное выделение лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в гипоталамусе стимулирует продукцию передней долей гипофиза фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Они являются центральным звеном, регулирующим как смену двух фаз менструального цикла, так и уровни соответствующих половых стероидов (эстрогенов и прогестерона). Параллельно этому было установлено значимое отрицательное влияние длительно повышенного уровня эстрогенов в канцерогенезе РМЖ. Все это привело к мысли о том, что тот или иной вариант устранения длительной эстрогенной стимуляции весьма значим для патогенеза РМЖ [3].

Это особенно актуально для группы больных репродуктивного возраста, у которых РМЖ развился на фоне сохраненной менструально-овариальной функции и высокого уровня циркулирующих эстрогенов. Существующий вариант хирургического удаления функционирующих яичников для определенного количества больных неприемлем, поскольку даже при успешном лечении и стойкой ремиссии делает невозможным сохранение фертильности.

Вот почему возникла и реализована идея создания таких лекарственных форм, с помощью ко-

торых можно было бы адекватно контролировать выработку эндогенных стероидов. По механизму действия синтезированные препараты могут иметь свойство агонистов ЛГРГ и их антагонистов.

Принципиальное различие в механизмах действия этих двух групп состоит в том, что применение агонистов приводит к непрерывной стимуляции гипофиза, в результате чего происходит сбой в каскаде стероидогенеза. Антагонисты отличаются тем, что аналогичный сбой происходит в результате непосредственной связи препарата с рецепторами ЛГРГ.

Наиболее широкое применение в клинической практике адъювантной эндокринной терапии РМЖ у больных в пременопаузе с РЭ+ опухолями нашли агонисты ЛГРГ, классическим представителем которых является Золадекс (Гозерелин).

Гозерелин разработан компанией «АстраЗенека» в виде удобных депо-форм; в дозе 3,6 мг он вводится 1 раз в 28 дней под кожу живота, при более высокой дозировке — 10,8 мг — повторное введение производится через 12 нед.

Изучение колебаний уровня эстрадиола на фоне применения Золадекса показало, что снижение последнего до кастрационных значений отмечается уже к 15-му дню использования препарата. При весьма удовлетворительной переносимости демонстрируемая препаратом эффективность альтернативна хирургической кастрации [8] с той лишь разницей, что в данном случае она обратима.

Впервые Гозерелин был использован для подавления овариальной функции при распространенном РМЖ в 1990 г. Дальнейшие исследования наглядно продемонстрировали высокую эффективность препарата у больных с диссеминированными опухолями, причем оказалось, что объективный эффект имеет место как при наличии, так и при отсутствии РЭ в опухоли, а также в группах с различным характером метастатических изменений.

Следующим шагом было включение Золадекса в адъювантную терапию первичного рецепторположительного РМЖ у пациентов в пре- и перименопаузе. Такая постановка вопроса весьма логична, поскольку и хирургическая, и лучевая кастрация могут сопровождаться рядом серьезных осложнений как местного, так и сис-

Результаты исследований, посвященных эффективности Золадекса у больных РМЖ

Исследование	Системная терапия	Период проведения исследования	Число больных < 50 лет	Число больных ≥ 50 лет
CRC (ZIPP)	± Тамоксифен, ± химиотерапия	1987–1999	1191	0
Southeast	± Тамоксифен	1989–1991	40	0
ECOG EST5188	FAC ± тамоксифен	1989–1994	1382	155
University of Pretorie	CMF	1987–1994	149	0
UKCCCR	Тамоксифен ± химиотерапия	1993–2000	2095	0
ICCG	CEF	1991–2000	784	0
GIVIO	± CMF; против одного Гозерелина; против одного тамоксифена; против комбинации Гозерелин + тамоксифен	1991–1996	397	0
Stockholm Breast Cancer Study Group	± Тамоксифен; CMF	1990–1994	700	0
Heidelberg + GABG	CMF или CE или CMF	1993–2000	646	0
IBCSG	CMF против Гозерелина; CMF против комбинации Гозерелин + тамоксифен	1990–1999	1111	0
Итого		1987–2000	9291	155

темного характера (например, ранний остеопороз, гиперлипидемия и как следствие — возрастание риска развития сердечно-сосудистых заболеваний).

Полное подавление овариальной функции, демонстрируемое Золадексом, отодвинуло на второй план такие инвазивные методы кастрации, как овариоэктомия и облучение яичников.

В многочисленных рандомизированных исследованиях было показано достоверное увеличение общего и безрецидивного интервала при включении в комбинацию адъювантной терапии агониста релизинг-гормонов Золадекса.

Так, в работе L. Rutqvist и соавт. (ZIPP) [4], включающей 2631 пациентку (50% с N0), при сравнении различных адъювантных комбинаций — тамоксифен в течение двух лет, Гозерелин 26 мес, тамоксифен + Гозерелин, без эндокринной терапии — зарегистрировано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при применении Гозерелина.

Доложенные на ASCO (1999) Eastern Cooperative Oncology Group and VS Group результаты использования различных методов адъювантной терапии у больных в пременопаузе с РЭ+ и N+ [5] также продемонстрировали преимущество режимов, включавших Золадекс. Так, безрецидивный интервал был достоверно больше в подгруппах, где химиотерапия CAF проводилась на фоне Гозерелина (в особенности при комбинации последнего с тамоксифеном), чем при использовании одной химиотерапии. Однако достоверной разни-

цы в общей продолжительности жизни не отмечено. Причем использование тамоксифена оказалось более эффективным в подгруппе пожилых больных в постменопаузе, а также в тех случаях, когда в результате лекарственного лечения наступила аменорея.

Схожие данные получены в исследовании R. Tasker и соавт. [6] (ACOS), изучавших результативность адъювантной химиотерапии CMF против комбинации Гозерелина с тамоксифеном у 1045 больных в пременопаузе с I–II стадией рецептороположительного РМЖ. При использовании эндокринотерапии авторами получены увеличение безрецидивного интервала и улучшение отдаленных результатов после химической кастрации.

Аналогичные выводы сделаны в исследовании ZEBRA, в котором были проанализированы результаты лечения 1045 больных с опухолями N+/N0, РЭ+. В группе, получавшей эндокринотерапию (Золадекс + тамоксифен), зарегистрирована достоверно более высокая безрецидивная выживаемость по сравнению с таковой при использовании схемы CMF.

Эти данные полностью подтвердились в аналогичных исследованиях (см. таблицу).

Основываясь на проведенных исследованиях и полученных результатах (более 9000 пациентов), можно с уверенностью сказать, что применение Золадекса в адъювантной гормонотерапии больных пременопаузального возраста — залог получения более обнадеживающих отдаленных результа-

тов, причем возможно применение Гозерелина как в виде монотерапии, так и в комбинации с тамоксифеном, а также в качестве «продолженного адьюванта» после соответствующей химиотерапии (CAF или CMF).

Наиболее целесообразно использовать Золадекс в тех клинических случаях, когда у пациентки не наступает аменорея при проведении цитостатической терапии [7], т.е. Золадекс в монорежиме или в комбинации с тамоксифеном, без сомнения, является «золотым стандартом» адьювантной эн-

докринотерапии у больных в пременопаузе с РЭ+опухоллями.

Начатое более 100 лет назад изучение механизмов эндокриночувствительности клеток РМЖ, важным этапом которого стало появление таких высокоэффективных препаратов, как Золадекс, анастрозол, фазлодекс, скорее всего, будет способствовать реальному осуществлению генетического регулирования экспрессии соответствующих рецепторов и повышению результативности лечебных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beatson G.T. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment of illustrative cases. *Lancet* 1896;ii:104—7.
2. Harris G.W. Neural control of the pituitary gland. London, 1995.
3. Гарин А.М. Эндокринотерапия и гормонозависимые опухоли. М.; 2005.
4. Rutqvist L.E. Zoladex and tamoxifen for adjuvant treatment of premenopausal women with breast cancer: randomized trials CRC and GIVIO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a.
5. Davidson N., O'Neill A., Vukov A. et al. Effectiveness of chemoendocrine therapy in the treatment of node-positive breast cancer patients with hormone receptor-positive tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III (E 5188, INF 0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a.
6. Tasker R., Hausmaninger H., Samonigg H. et al. A comparison of the efficacy of adjuvant therapy (goserelin plus tamoxifen versus CMF in the treatment of premenopausal women with stage I-II breast cancer): 4 year results of Australian Breast Cancer Study Group. *Proc Am Clin Oncol* 1999;18:67a.
7. Endocrine Therapy of Breast Cancer. J.R. Robertson, R.I. Nicholson, D.F. Hayes (eds). 2002.
8. Boccardo F., Rubagotti F., Amoroso D. et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *Clin Oncol* 2000;18:2718—27.

ЛЕЧЕНИЕ ДИФУЗНОЙ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ММА им. И.М. Сеченова

В последнее время отмечается резкое возрастание числа пациенток, обращающихся в лечебные учреждения по поводу доброкачественных заболеваний молочных желез. Наиболее часто среди них отмечается так называемая фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), или дисгормональная дисплазия, или мастопатия. По существующим статистическим данным диффузная мастопатия регистрируется у 20—60% женщин, причем 60—80% пациенток относятся к репродуктивному возрасту — 25—45 лет.

По данным Т.Т. Тагиевой [1], доброкачественные заболевания диагностируются у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет и у 60% в возрасте после 40 лет, при том что половину всех клинических случаев составляют различные варианты диффузной ФКБ.

Первые описания клинических проявлений мастопатии относятся к 30-м годам XIX века (Соорег, 1829). Считается, что автором одного из первых классических определений мастопатии является Т. Velpeau (1838), применивший при описании проявлений данного заболевания термин «хроническая индурация». Позже (1840) R. Brodi в своих работах предложил называть этот процесс «серозно-кистозной опухолью» молочной железы, а Shimmelbusch (1892) — «кистозной аденомой» [2].

Наиболее полно и разносторонне характеристика специфических процессов, происходящих в ткани молочной железы при мастопатии, дана в классическом определении ВОЗ, согласно которому мастопатия — это дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов [3].

Не вызывает сомнений факт, что повышенный интерес к изучению подобного состояния связан, во-первых, с высокой его встречаемостью и, во-вторых, с существованием мнения, что мастопатия является фоном для развития рака молочной железы, риск возникновения которого в данном случае возрастает в несколько раз [4].

Молочная железа — орган-мишень для множества стероидных гормонов. На ее ткань оказывают влияние половые стероиды (эстрогены и прогестерон), гормоны гипофиза, щитовидной железы и коры надпочечников. Поэтому любые изменения в эндокринной системе организма клинически могут проявляться симптомокомплексом мастопатии.