

висимой сублинии клеток — MCF-7/T2. В отличие от клеток MCF-7/T1 сублиния MCF-7/T2 была получена при культивировании родительских клеток MCF-7 с тамоксифеном в течение 2 мес без последующего длительного культивирования в бесстероидной среде. Интересно, что, как и в случае с клетками MCF-7/T1, в клетках MCF-7/T2 мы наблюдали незначительное снижение экспрессии и лигандсвязывающей способности РЭ, высокую скорость роста в бесстероидной среде и активацию митогенных путей (EGFR, VEGFR-2, VEGF), однако в отличие от клеток MCF-7/T1 клеточная сублиния MCF-7/T2 оказалась нечувствительна к эстрогениндуцированному апоптозу. Следует отметить, что полученные нами экспериментальные данные подтверждаются и некоторыми клиническими

наблюдениями [10], продемонстрировавшими положительный эффект аддитивной терапии эстрогенами при лечении больных с гормонорезистентными опухолями молочной железы в условиях продолжительной менопаузы.

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать активацию сигнальных путей VEGF и сенсибилизацию к эстрогениндуцированному апоптозу как два этапа развития гормонорезистентности РМЖ: на ранней стадии наблюдается активация митогенных сигнальных путей, поддерживающих рост клетки в условиях гормонального «голодания», на поздней, после продолжительного культивирования в бесстероидной среде, клетки приобретают парадоксальную чувствительность к эстрогениндуцированному апоптозу. Работа поддержана РФФИ (грант № 04-04-48458).

ЛИТЕРАТУРА

1. Красильников М.А. Современные подходы к изучению механизма эстрогеннезависимого роста опухолей молочной железы. *Вопр онкол* 2004;50(4):399—405.
2. Clarke R., Liu M.C., Bouker K.B. et al. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 2003;22(47):7316—39.
3. Dorssers L.C., Van der Flier S., Brinkman A. et al. Tamoxifen resistance in breast cancer: elucidating mechanisms. *Drugs* 2001;61(12):1721—33.
4. Берштейн Л.М., Сантен Р. Молекулярные механизмы резистентности к тамоксифену. *Вопр онкол* 2002;48(1):17—23.
5. Coradini D., Pellizzaro C., Speranza A., Daidone M.G. Hypoxia and estrogen receptor profile influence the responsiveness of human breast cancer cells to estradiol and antiestrogens. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(1):76—82.
6. Guo P., Fang Q., Tao H.Q. et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor by MCF-7 breast cancer cells promotes estrogen-independent tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2003;63(15):4684—91.
7. Щербаков А.М., Лобанова Ю.С., Шатская В.А. и др. Сенсибилизация клеток рака молочной железы MCF-7 к апоптотическому действию эстрадиола. *Бюл экспер биол* 2006;141(3):334—7.
8. Liu H., Lee E.S., Gajdos C. et al. Apoptotic action of 17beta-estradiol in raloxifene-resistant MCF-7 cells in vitro and in vivo. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1586—97.
9. Song R.X., Zhang Z., Mor G., Santen R.J. Down-regulation of Bcl-2 enhances estrogen apoptotic action in long-term estradiol-depleted ER(+) breast cancer cells. *Apoptosis* 2005;10(3):667—78.
10. Lonning P.E., Taylor P.D., Anker G. et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67(2):111—6.

ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов

НИИ онкологии им.проф.Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

Эстрогены играют важную роль в возникновении и прогрессировании рака молочной железы (РМЖ). Патогенетическое значение эстрогенов прослеживается, по крайней мере, при гормонозависимых формах РМЖ, когда опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам — к эстрогенам (ЭР+) или прогестерону (ПР+).

Наличие ЭР является предсказывающим признаком благоприятного эффекта от планируемой эндокринной терапии. Значение информации о ПР менее очевидно, но все же и она может быть использована для определения степени эндокринной чувствительности при низких уровнях ЭР.

Традиционно стратегия эндокринотерапии РМЖ строится на попытках лишить опу-

холевые клетки стимулирующего влияния эстрогенов. Это может быть достигнуто несколькими путями: конкурирующим захватом ЭР антиэстрогенами, например, тамоксифеном; снижением уровня эстрогенов в крови и в самой опухоли с помощью ингибиторов ароматазы в постменопаузе и овариэктомии или супрессии яичников агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в пременопаузе; разрушением ЭР с помощью «чистых» антиэстрогенов, например, фулвестранта.

Среди этих лечебных подходов наиболее исследован первый путь, касающийся применения тамоксифена.

Данные Оксфордского метаанализа свидетельствуют о том, что различия результатов терапии тамоксифеном между женщинами в пре-

и постменопаузе оказались менее значимыми, чем отличия между пациентами с ЭР+ и ЭР-опухолями. Общий обзор, опубликованный в 1998 г., недвусмысленно показывает, что польза адъювантной эндокринной терапии тамоксифеном ограничена группой пациентов с явно положительными ЭР. В противоположность этому пациенты с низким уровнем ЭР или их отсутствием, особенно молодого возраста, получают минимальную пользу от тамоксифена. Скорее всего, тамоксифен приносит определенную пользу у пожилых пациентов с низким уровнем ЭР, когда опухоль экспрессирует также ПР. У больных, отобранных по наличию ЭР+, полезный эффект от применения тамоксифена выражается прежде всего в сокращении относительной угрозы рецидива заболевания на 30—40% спустя 10 лет наблюдения. Такая значимая профилактика рецидивирования достигается при 5-летнем сроке лечения больных с ЭР+ опухолями. В то же время остается неясным, эффективно ли более продолжительное (более 5 лет) лечение или оно в большей мере приводит к учащению токсичности, перевешивающей пользу длительной терапии.

Таким образом, 3—5-летнее лечение тамоксифеном существенно снижает риск возникновения рецидива РМЖ, однако оптимальная продолжительность терапии тамоксифеном будет определена в дальнейшем в рандомизированных исследованиях.

Уменьшение смертности от РМЖ менее заметно, чем сокращение частоты рецидивов, но все же достигает 25% (в относительном исчислении) для группы больных с ЭР+ опухолями, получавших тамоксифен в течение 5 лет. Пациенты с ЭР+ опухолями должны считаться кандидатами для адъювантной терапии тамоксифеном независимо от возраста.

Свыше 100 лет известно, что гормоны могут оказывать заметное влияние на биологическое «поведение» РМЖ. Еще Beatson (1896) показал, что овариэктомия является эффективным лечебным воздействием, вызывающим ремиссию у одной трети больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ. Последующие многочисленные исследования овариальной супрессии давали противоречивые результаты до тех пор, пока Оксфордский общий обзор всех рандомизированных испытаний (1990) не показал несомненную пользу подавления или хирургического выключения яичников. Группой EBCTSG в 1998 г. опубликованы данные 12 из 13 испытаний, начатых до 1980 г. В этих испытаниях возраст моложе 50 лет был отнесен к пременопаузальному периоду. На протяжении 15-летнего периода наблюдения лечебный эффект овариэктомии был значимым (судя по показателям безрецидивной и общей выживаемости) у больных как с регио-

нарными метастазами, так и без них (pN+ и pNO). Значение овариальной абляции у больных, получавших адъювантную химиотерапию, остается неясным. В большинстве проведенных исследований под овариальной супрессией подразумевалась хирургическая овариэктомия, хотя в проекте ZEBRA и ряде других испытаний последних пяти лет в это же понятие включается применение агонистов ЛГРГ (госерелина — золадекса). В испытании ZEBRA с периодом наблюдения 7,3 года эффект овариальной супрессии, вызываемой двухлетним применением госерелина, был равен эффекту химиотерапии (схема CMF), судя по показателям безрецидивной и общей выживаемости больных РМЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах (pN+) с ЭР+ опухолями. Однако эффект применения госерелина был ниже химиотерапии (CMF) у больных с ЭР-опухолями. В принципе, эффект овариальной супрессии близок эффективности тамоксифена у больных РМЖ в пременопаузе с ЭР+ опухолями. В последние годы исследуется эффективность комбинированного гормонального воздействия или химиогормонального лечения. Так, в проекте Международной группы исследователей IBCSG сравнивается эффективность адъювантного лечения тамоксифеном с комбинацией «госерелин+тамоксифен» и «госерелин+экземестан» у больных в пременопаузе с ЭР+ опухолями после завершения адъювантной химиотерапии.

Ингибиторы ароматазы вызывают селективное подавление ароматазы с последующим глубоким снижением уровня эстрогенов у женщин с нефункционирующими яичниками. Уровень эстрогенов снижается до нижних пределов обнаружения их современными методами. Третье поколение ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) характеризуется высоким клиническим ответом при всех стадиях РМЖ. Потенциальное влияние ингибиторов ароматазы на липидный спектр и костно-минеральную плотность как результат выраженной супрессии периферических эстрогенов при почти полном отсутствии свойств агониста эстрогенов исследуется в рандомизированных клинических испытаниях. Уже полученные данные свидетельствуют о том, что по крайней мере триазоловые агенты (анастрозол, летрозол) уменьшают риск венозной тромбэмболии и возникновения рака эндометрия (РЭ) по сравнению с тамоксифеном.

В противоположность этим средствам стероидный препарат экземестан (суицидный ингибитор или инактиватор ароматазы) может давать слабый андрогенный эффект, хотя и неясно, транслируются ли они в более благоприятное воздействие на костную ткань.

Непосредственная (ранняя) клиническая токсичность всех этих препаратов, включая та-

моксифен, довольно схожая. Различия касаются только умеренного уменьшения симптомов менопаузы и частоты вагинальной сухости. Однако ингибиторы ароматазы могут вызывать выраженную тугоподвижность суставов приблизительно у одной из шести больных, что встречается иногда у больных с ранней менопаузой после адъювантной химиотерапии. Клинические ситуации, когда эти агенты заменяют тамоксифен как стандарт адъювантной терапии у женщин с РМЖ в постменопаузе, становятся все более определенными.

В 2001 г. был опубликован первый промежуточный анализ применения аримидекса в сравнении с тамоксифеном или с комбинацией этих препаратов (проект АТАС). В этом крупнейшем испытании адъювантной эндокринотерапии, включавшем свыше 9000 больных РМЖ в постменопаузе, было показано небольшое, но высокодостоверное преимущество анастрозола и над тамоксифеном, и над комбинированным лечением (анастрозол+тамоксифен) в отношении безрецидивной выживаемости. Кроме того, наблюдалось высокодостоверное сокращение частоты рака противоположной молочной железы. Анализ данных по безопасности лечения показал преимущество ингибиторов ароматазы над тамоксифеном в отношении угрозы возникновения РЭ, вагинальных кровотечений, сосудисто-мозговых нарушений, тромбэмболии из глубоких вен конечностей и приливов. Однако мышечно-скелетные нарушения и переломы костей встречались чаще у принимающих анастрозол.

Эти промежуточные результаты проекта АТАС пока не считаются достаточными для того, чтобы во всех случаях рекомендовать анастрозол вместо тамоксифена. Однако накапливается все больше обнадеживающих сведений в пользу высокой терапевтической эффективности ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном.

Схожие, но не идентичные, испытания, в которых сравнивается летрозол с тамоксифеном (BIG-FEMTA) и экзестан с тамоксифеном (TEAM и EXEM), также завершены.

Стратегии, рассматривающие дополнительное (последовательное) применение ингибиторов ароматазы после предшествующей терапии тамоксифеном, также проверяются в рандомизированных контролируемых испытаниях.

Уже упоминалось, что 5-летнее послеоперационное (адъювантное) лечение тамоксифеном женщин в постменопаузе с ЭР+ опухолями является стандартом эндокринной терапии РМЖ. Однако, несмотря на определенные успехи такого лечения, у части больных возникает рецидив заболевания. Альтернативная эндокринотерапия часто оказывается эффективной

в случаях резистентности к тамоксифену, что свидетельствует о том, что ЭР в опухолевых клетках остаются у большинства больных.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования молекулярных механизмов эндокринной резистентности вообще и резистентности к тамоксифену в частности. Прослеживается патогенетическое влияние рецепторов эпидермального фактора роста и Her-2/neu, процессов, модулирующих ЭР, проявляющихся исключением активности тамоксифена как антагониста эстрогенов. Возникновение резистентности к тамоксифену не означает потерю чувствительности опухоли к альтернативным вариантам эндокринотерапии, что было блестяще подтверждено Coombes и соавт. (2004) в проекте IES (Intergroup Exemestane Study) с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В этом исследовании после двух—трех лет адъювантной терапии тамоксифеном больных рандомизировали либо на прием экзестана (аромазина), либо на продолжение приема тамоксифена до стандартного пятилетнего срока. В исследование вошли 4742 женщины, из которых 2362 «переключились» на экзестан, а 2380 женщин продолжили прием тамоксифена до пяти лет. После среднего периода наблюдения (30,6 мес) у 449 больных зарегистрированы различные неблагоприятные «события» (местные рецидивы, отдаленные метастазы, рак противоположной молочной железы, смертельные исходы) — у 183 больных, получавших экзестан, и у 266 больных, продолжавших лечение тамоксифеном. Это означает, что у пациентов, получавших экзестан (аромазин), относительный риск рецидива заболевания на 32% ниже, чем у больных, продолживших прием тамоксифена. В соответствии с этими относительными расчетами абсолютные различия 3-летней выживаемости составили 4,7%. Безрецидивная выживаемость через 3 года после рандомизации равнялась 91,5% в группе экзестана и 86,8% в группе тамоксифена.

Ко времени второго промежуточного анализа этого испытания группа больных, «переключившихся» на ингибитор ароматазы экзестан, характеризовалась значительно более продолжительной безрецидивной выживаемостью, чем группа продолживших лечение тамоксифеном до 5 лет.

Приливы, нарушения метаболизма липидов и потеря костной массы представляют собой серьезную проблему гормонотерапии и могут вызвать снижение качества жизни. Хорошо известно, что нарушения метаболизма липидов и потеря костной массы могут сопровождаться значительной заболеваемостью и смертностью.

Экзестан представляет собой необратимый стероидный ингибитор ароматазы, тогда как другие антиароматазные соединения явля-

ются нестероидными ингибиторами ароматазы. Хотя механизмы его действия еще не выяснены, имеются первые данные о том, что стероидная природа экземестана может обуславливать профиль безопасности, отличный от такового других антиароматазных препаратов. Эта гипотеза подтверждается данными доклинических и клинических исследований. В опытах на крысах экземестан показал способность обеспечивать полную защиту от неблагоприятных изменений метаболизма липидов и костной ткани, вызванных овариэктомией. Сейчас проводится более подробное исследование по определению дозы, задача которого состоит в том, чтобы подтвердить данные результаты и установить наличие или отсутствие дозозависимого эффекта. В клинических исследованиях показано, что экземестан не вызывает выраженных приливов и, по-видимому, не оказывает влияния на метаболизм липидов и костной ткани. Эти эффекты экземестана, продемонстрированные для относительно короткого периода лечения метастатического заболевания, могут иметь значение, если получат подтверждение при длительной терапии.

Оценка побочных токсических эффектов эндокринотерапии при относительно непродолжительном лечении метастатических форм РМЖ носит предварительный ориентировочный характер. Более точная информация может быть получена при многолетнем лечении, имея в виду будущее применение экземестана для профилактики РМЖ. Адьювантное лечение экземестаном в программе IES несколько чаще сопровождалось артралгиями и диареей, чем лечение одним тамоксифеном, но такие осложнения, как вагинальное кровотечение и мышечные спазмы, были чаще связаны с приемом тамоксифена. Тромбоэмболические осложнения чаще встречались у больных, получавших тамоксифен: у 55 (2,4%) больных из группы тамоксифена и у 30 (1,3%) больных, получавших экземестан ($p=0,007$). Отмечены более частые случаи остеопороза и зрительных нарушений в группе экземестана. Переломы костей также более характерны для получавших экземестан, хотя статистически значимых отличий от группы получавших тамоксифен, не выявлено: 3,1% против 2,3% ($p=0,08$). У больных, получавших один тамоксифен, достоверно чаще встречался другой первичный рак (не молочной железы) до развития отдаленных метастазов опухоли: у 53 (2,2%) больных против 27 (1,1%) больных ($p=0,003$). В целом РЭ, рак легких, меланома в группе больных, получавших терапию одним тамоксифеном в течение пяти лет, выявлялись чаще, чем в группе экземестана.

Оценивая результаты выполнения проекта IES в целом, можно утверждать, что последовательное применение аромазина (экземестана)

в течение 2—3 лет после 2—3-летнего адьювантного лечения тамоксифеном достоверно улучшает безрецидивную выживаемость (на 32% в относительном исчислении и на 4,7% в абсолютных значениях) по сравнению со стандартным 5-летним адьювантным лечением тамоксифеном.

При этом также снижается риск возникновения рака противоположной молочной железы, РЭ и первичных злокачественных новообразований другой локализации. Наблюдаемое число смертельных исходов ко времени публикации результатов промежуточного анализа проекта IES (за относительно короткий период наблюдения) не позволило выявить достоверные отличия показателей общей выживаемости. Независимый комитет по контролю безопасности рекомендовал раннее сообщение результатов промежуточного анализа IES.

Ожидается, что более 90% больных завершат назначенное в соответствии с рандомизацией лечение ко времени официальной публикации результатов этого анализа. Поэтому в перспективе можно оценить возможное улучшение долгосрочной (5- и 10-летней) общей выживаемости.

Существует несколько теоретических предположений о механизме положительного воздействия последовательного «переключения» на аромазин (экземестан) после 2—3-летнего адьювантного применения тамоксифена. Во-первых, у многих больных РМЖ возникает рецидив заболевания до истечения первых пяти лет после установления первичного диагноза. Во-вторых, как у больных с операбельным РМЖ, так и у пациентов с отдаленными метастазами РМЖ возможно раннее (через 12—18 мес) развитие резистентности к тамоксифену. У некоторых больных с резистентными к тамоксифену опухолями препарат может действовать как агонист, стимулируя деление раковых клеток. В-третьих, серьезные побочные эффекты тамоксифена, включая угрозу тромбоэмболии и РЭ, чаще наблюдаются при длительном (около 5 лет) применении препарата. В-четвертых, благодаря тому, что тамоксифен снижает костную резорбцию, предварительное его применение может смягчить проявления любой остеопатии, вызываемой экземестаном.

Кроме того, отсутствие положительного эффекта от применения тамоксифена или возникновение резистентности к нему не означает потери стероидных рецепторов в клетках опухоли, и альтернативная эндокринотерапия антиароматазными нестероидными (летрозол, аридекс) или стероидными средствами (аромазин) часто бывает весьма эффективной.

Когда планировалось исследование IES, существовала значительная неопределенность относительно оптимальной продолжительно-

сти адъювантной терапии тамоксифеном. В результате обзора Оксфордского университета (группы EBCSG с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) было высказано предположение о большей эффективности 5-летнего лечения тамоксифеном. Последующие рандомизированные испытания, сравнивающие 2-летнее лечение с 5-летним, подтвердили, что относительное сокращение риска рецидива и смерти (на 28 и 26%) наблюдается при более продолжительной терапии. Таким образом, хотя 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном является установленным стандартом, можно полагать, что «переключение» на аромазин после 2-3 лет терапии тамоксифеном сохраняет его положительный эффект, снижая риск отсроченных побочных токсических воздействий.

Несмотря на многообещающие результаты исследования АТАС, показавшие, что анастрозол (аримидекс) превосходит тамоксифен, 5-летнее лечение тамоксифеном все еще остается рекомендуемым стандартом адъювантной терапии во многих странах, хотя в США FDA недавно одобрила монотерапию анастрозолом как альтернативу тамоксифену, особенно в случаях риска тромбэмболии, инсульта и РЭ.

В многоцентровом исследовании IES в значительной степени была поколеблена существующая концепция 5-летней моноэндокринотерапии после хирургического этапа лечения первичного РМЖ. В двух небольших итальянских клинических испытаниях последовательного применения аминоглутетимида (308 больных) или анастрозола (426 больных) после лечения тамоксифеном также отмечена тенденция улучшения эффективности в сравнении с монотерапией тамоксифеном.

Снижение частоты рака противоположной молочной железы у пациентов, получавших аромазин, на 56% по сравнению с монотерапией тамоксифеном свидетельствует о том, что профилактическая стратегия с помощью длительной монотерапии тамоксифеном не является оптимальной. Следует ожидать, что применение антиароматазных агентов (в частности аромазина) окажется более эффективным и безопасным методом химиопрофилактики РМЖ.

Что делать после 5-летнего стандартного лечения тамоксифеном? Этот вопрос привлекает серьезное внимание медицинской общественности из-за неожиданно рано опубликованных промежуточных результатов проекта MA17 (Канадский национальный онкологический центр), включавшего 5187 больных в постменопаузе с ЭР+ опухолями, получавшими по рандомизации летрозол или плацебо после 5-летнего лечения тамоксифеном (Goss и соавт., 2003).

Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое испытание

летрозол (фемары) у женщин в постменопаузе с первичным РМЖ, закончивших 5-летнюю адъювантную терапию тамоксифеном. Между 1998 и 2002 г. 5187 женщин подверглись рандомизации. 2593 больные вошли в группу летрозол (2,5 мг ежедневно, 5 лет) и 2594 женщины — в группу плацебо (также в течение 5 лет). Средний период наблюдения равнялся 2,4 года. После первого промежуточного анализа у 207 женщин были выявлены местные рецидивы, отдаленные метастазы или рак противоположной молочной железы — у 75 больных, получавших фемару (летрозол) и у 132 больных (т.е. почти в 2 раза чаще) из группы плацебо. 4-летняя безрецидивная выживаемость достигла 93% в группе летрозол против 87% в группе плацебо (различия высокодостоверны; $p=0,001$). 45 женщин в группе плацебо и 31 женщина в группе летрозол умерли от разных причин в эти сроки. Показатели общей выживаемости различаются в эти сроки незначительно ($p=0,25$). Умеренные приливы, артрит, артралгия и миалгия несколько чаще встречались в группе пациентов, получавших летрозол, но вагинальные кровотечения отмечены реже. Остеопороз был зарегистрирован у 5,8% женщин, получавших летрозол, и у 4,5% женщин из группы плацебо ($p=0,07$). Частота переломов костей оказалась одинаковой в обеих группах. После первого промежуточного анализа Независимый комитет по мониторингу испытания рекомендовал прекратить исследование для быстрого сообщения обнадеживающих результатов участникам проекта.

В работе была оценена отсроченная адъювантная терапия фемарой (летрозолом) по сравнению с контрольной группой условно здоровых женщин, получавших также в течение пяти лет тамоксифен с профилактической целью. Эффективность ингибитора ароматазы (фемары) оценивалась, таким образом, от 5-го до 10-го года после установления диагноза РМЖ, т.е. в тот период, когда дальнейшая терапия тамоксифеном считается неблагоприятной, но рецидивы заболевания вполне вероятны.

В исследовании было показано значительное улучшение безрецидивной выживаемости, включая существенное снижение частоты отдаленного метастазирования в группе больных, получавших фемару (летрозол), по сравнению с плацебоконтролем; число больных, умерших от РМЖ, также было меньше почти в 2 раза. Летрозол оказался равно эффективным у больных с регионарными метастазами и без таковых. Сокращение частоты рецидива заболевания и рака противоположной молочной железы среди получавших летрозол подтверждает сохраняющуюся (и через 5—10 лет) зависимость рецептор-положительных опухолей молочной железы от эстрогенов.

Анализ, проведенный спустя 2,4 года среднего периода наблюдения, выявил поражающий клинический успех ингибиторов ароматазы в отношении улучшения безрецидивной выживаемости (93% против 87%, $p=0,001$). Таким образом, даже при сокращении срока адъювантного лечения летрозолом более чем в 2 раза выявляется очевидное преимущество «отсроченного» адъювантного лечения ингибиторами ароматазы.

На основании полученных в исследовании данных больные в постменопаузе с ЭР+/ПР+ опухолями, закончившие 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном, должны принимать ингибиторы ароматазы. Однако из-за досрочного завершения испытания оптимальная продолжительность такого отсроченного адъювантного лечения остается пока неясной.

Исследования IES и MA-17 показали, что 5-летнее лечение тамоксифеном после хирургического вмешательства (мастэктомии или органосохраняющей операции) далеко не всегда является адекватным адъювантным лечением больных РМЖ в постменопаузе с ЭР+ опухолями. Последовательное применение ароматазы или фемары после предшествующего лечения тамоксифеном достоверно улучшает эффективность адъювантной эндокринотерапии у жен-

щин в постменопаузе с гормонозависимым (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ.

Заключение. Польза адъювантной эндокринотерапии существенна, но ограничена опухолями, экспрессирующими ЭР и/или ПР. Только очень небольшая группа больных РМЖ с истинно благоприятным прогнозом (женщины старше 35 лет, с опухолями менее 2 см, I степени злокачественности, ЭР+ и при отсутствии регионарных метастазов) не нуждаются в адъювантной системной терапии после операции (Goldhirsh, 2003).

Однако остается немало вопросов об оптимальном применении эндокринной терапии РМЖ. В пременопаузе (моложе 50 лет) лечение агонистами ЛГРГ (золадекс-госерелин) представляется таким же эффективным, как и хирургическая овариэктомия, но связано с меньшим риском преждевременного остеопороза (исследование ZEBRA). Пока остается неясным, будет ли наблюдаться дополнительная польза у молодых пациентов от применения еще и антиэстрогенов или даже ингибиторов ароматазы после овариальной абляции или супрессии. После публикации результатов клинических испытаний АТАС, MA17, IES адъювантное лечение тамоксифеном в течение 5 лет как «золотой» стандарт лечения подвергается все большему сомнению клиницистов.

СТОРОЖЕВЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.З. Вельшер, Д.Н. Решетов, З.Р. Габуня, В.Н. Прилепо, Ю.В. Прилепо
Московский государственный медико-стоматологический университет

Операции при злокачественных новообразованиях различной локализации предусматривают удаление единым блоком пораженного органа и клетчатки с лимфатическими узлами в зонах регионарного метастазирования.

Наряду с лечебным эффектом выполнение лимфодиссекции позволяет уточнить стадию заболевания, что является одним из основных критериев прогноза и планирования дополнительного лечения. В то же время удаление клетчатки с лимфатическими узлами достоверно увеличивает количество осложнений. Исходя из вышеизложенного понятно стремление хирургов выполнять лимфодиссекцию не профилактически, а по показаниям, т.е. при наличии метастазов в лимфатических узлах.

Современные методы исследования (эхोगрафия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидная диагностика) не могут дать четкого ответа о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах.

Единственным достоверным и значимым методом диагностики лимфогенного метастазирования является морфологическое исследование лимфатических узлов.

В этой связи R. Cabanas [1] была выдвинута концепция так называемого сторожевого лимфатического узла, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы из пораженного участка. Узел является своеобразным фильтром для опухолевых клеток и первым поражается метастазами. Для поиска сторожевых лимфатических узлов был предложен метод непрямой контрастной лимфангиографии. Он не получил широкого распространения, так как не позволял определять такие лимфатические узлы во время операции. D. Morton и соавт. [2] предприняли исследование с использованием красителя, при помощи которого узлы окрашивались и становились видимыми во время операции. J. Alex и D. Krag [3] применили радиоизотопный метод выявления сторожевых лимфатических узлов