ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ

Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Известно, что эстрогены стимулируют рост и метастазирование опухолей эндометрия. Фермент синтеза эстрогенов – ароматаза – выявляется в 58–100 % опухолей эндометрия [1, 9, 15], что, по-видимому, обуславливает высокий локальный синтез эстрогенов. Ингибиторы ароматазы оказывают значительный антипролиферативный эффект в отношении некоторых клеточных линий рака эндометрия (РЭ), что обусловлено не только подавлением активности ароматазы, но и индукцией апоптоза [14]. На основании этих наблюдений можно сделать предположение о целесообразности назначения ингибиторов ароматазы больным РЭ.

Данные метаанализа многоцентровых рандомизированных исследований показали неэффективность адъювантной гормонотерапии прогестинами в комплексном лечении больных в плане повышения безрецидивной и общей выживаемости [6, 11]. Клинические исследования по использованию ингибиторов ароматазы в комплексном лечении больных РЭ единичны (неоадъювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы как компонент комбинированного лечения больных РЭ с I–II стадиями, ингибиторы ароматазы в лечении запущенных и метастатических форм РЭ), что не позволяет сделать корректные выводы об их эффективности [8, 12, 13]. У больных РЭ частота рецидивов после традиционных методов лечения достигает 30–34 % при I–II стадиях заболевания и 41 % при III стадии [2, 3, 7, 10]. В связи с этим актуальной является разработка новых подходов к лечению этой патологии. На основании полученных данных о наличии группы больных РЭ с высокой активностью ароматазы в опухоли был обоснован и апробирован новый способ лечения резектабельных форм РЭ.

Метод включал хирургический этап в стандартном объеме оперативного лечения при РЭ, анализ активности ароматазы в удаленном опухолевом материале радиометрическим методом по описанной

ранее методике, дистанционную гамма-терапию на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования, РОД 2,0 Гр, 5 раз в нед до суммарной очаговой дозы 44–46 Гр и послеоперационную (адъювантную) гормонотерапию ингибитором ароматазы – анастрозолом («Аримидекс», фирмы Astra Zeneca) в дозировке 1 мг в день однократно в непрерывном режиме в течение 6 мес после окончания хирургического и лучевого этапов лечения. Адъювантная гормонотерапия анастрозолом назначалась больным, у которых активность ароматазы в опухоли была выше порогового значения 7 фмоль андростедиона/мг белка в час, независимо от рецепторного статуса.

Клиническая апробация предлагаемого способа лечения проведена у 19 больных РЭ с IV–III стадией заболевания по международной классификации FIGO (ВОЗ, 1992), средний возраст составил $57,0 \pm 2,2$ года. Для изучения эффективности разработанного метода лечения была сформирована контрольная группа, в которую вошли 64 больных РЭ с IV–III стадией заболевания, получивших стандартное комбинированное лечение с дистанционной гамма-терапией в послеоперационном периоде в СОД 44–46 Гр (30 пациенток), либо, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (наличие клеток опухоли по линии вагинальной резекции), курс сочетанной лучевой терапии – у 34 пациенток. По основным клинико-морфологическим характеристикам (средний возраст, соотношение возрастных периодов, стадий заболевания, гистологического типа и степени дифференцировки опухолей) контрольная группа соответствовала основной группе.

Активность ароматазы определяли в образцах ткани РЭ, которые забирали во время операций и хранили в жидком азоте до исследования. Активность ароматазы оценивалась по образованию тяжелой воды из меченного тритием в Iв-положении андростедиона в описанной ранее модификации [4]. Счет

радиоактивности производили на тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA (Perkin Elmer, США). Для определения уровня рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) образцы РЭ гомогенизировали в жидком азоте до порошкообразного состояния. Порошок экстрагировали 6–8-кратным объемом 10 mM Tris-HCl буфера с 1,5 mM ЭДТА и 0,5 mM дитиотрейтола, содержащего 10 % глицерина (pH=7,4). Гомогенат центрифугировали 30 мин при 105000g и 4°C. Цитозоль использовали для определения ER и PR радиолигандным методом [5]. Белок в пробах определяли по методу Lowry.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – ошибка среднего. Оценка эффективности комбинированного лечения больных РЭ с адьювантной гормонотерапией ингибиторами ароматазы, включая двухлетнюю общую и безрецидивную выживаемость, проводилась с использованием метода Каплана-Майера. Достоверность различий оценена по лонк-ранговому критерию.

Клинико-морфологическая характеристика пациенток основной группы, а также рецепторный статус опухолей представлены в таблице.

Таблица

Клинико-морфологическая характеристика больных РЭ, получивших адьювантную гормонотерапию анастрозолом

Показатели	Число больных	%
<i>Стадия заболевания:</i>		
IB,C	14	73,7
II	3	15,8
III	2	10,5
<i>Гистологический тип:</i>		
Эндометриоидные карциномы	15	78,9
Неэндометриоидные карциномы	4	21,1
<i>Степень дифференцировки:</i>		
Высокая	5	26,3
Умеренная	9	47,4
Низкая	5	26,3
<i>Рецепторный фенотип опухоли:</i>		
ER+PR+	8	42,1
ER+PR-	6	31,6
ER-PR-	3	15,7
Не определялся	4	21,6

Рецепторный фенотип рака ER+/PR+ выявлен у 42 % больных, ER-/PR- – у 15,7 %, ER+/PR- – у 31,5%, рецепторный фенотип не определялся у 4 больных (21 %). Включение в исследование больных РЭ с рецепторотрицательными опухолями обусловлено тем, что противоопухолевый эффект ингибиторов ароматазы может опосредоваться через активацию апоптоза, возможно, без изменения уровней рецепторов эстрогенов и их связывающей способности [14]. Анализ экстрагенитальной патологии в основной группе показал, что наиболее часто встречались ожирение (62 %), гипертоническая болезнь (48 %) и хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (16 %).

Переносимость 6-месячного курса адьювантной терапии анастрозолом была удовлетворительной, не отмечено существенного неблагоприятного влияния препарата на показатели общего анализа крови и показатели свертывающей системы. Основными побочными эффектами были приливы легкой степени тяжести, которые наблюдались в 32 % и не требовали дополнительной корректирующей терапии. Из редко встречающихся осложнений, частота которых не превышала 5–15 %, – слабость, анорексия, головная боль, единичные эпизоды повышения артериального давления, суставная боль, бессонница, субфебрильная температура. Эти осложнения не требовали назначения дополнительной медикаментозной терапии

Клинические примеры:

Больная К., 70 лет. Поступила в ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с диагнозом низкодифференцированный РЭ. Из анамнеза: в течение одного месяца беспокоят кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы 15 лет. Из сопутствующей патологии: прогрессирующая ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II ст., хронический холецистит в стадии ремиссии. Проведено комплексное обследование: данных за отдаленные метастазы не получено.

22.01.02 выполнена операция экстирпация матки с придатками. Интраоперационно отмечалось наличие просовидных высыпаний размером до 1 мм на поверхности матки. Гистологическое заключение удаленной опухоли: на фоне железисто-кистозной гиперплазии – низкодифференцированная аденокарцинома с глубокой инвазией в миометрий. В удаленной опухоли радиометрическим методом была определена активность ароматазы, которая составила 9 фмоль андростендиона /мг белка в час.

Послеоперационный период протекал без осложнений. С 18.02.02 по 27.02.02 проведен курс послеоперационной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования, РОД 2,0 Гр, 5 раз в нед до СОД 46 Гр. С 1.03.02 в адьювантном режиме начата гормонотерапия ингибитором ароматазы анастрозолом («Аримидекс» фирмы Astra Zeneca) в дозе 1 мг в сутки, которую больная получала непрерывно в течение 6 мес. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Больная наблюдается в НИИ онкологии в течение 42 мес. Данных за прогрессирование заболевания не получено.

Больная Г., 52 лет. Поступила в ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с диагнозом умереннодифференцированная аденокарцинома. Из анамнеза: больную стали беспокоить кровянистые выделения из половых путей на фоне отсутствия менструаций в течение 1 года. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения ФК I на фоне гипертонической болезни II ст. Проведено комплексное обследование: данных за отдаленное метастазирование не получено.

10.06.03 выполнена операция экстирпация матки с придатками. Гистологическое заключение удаленной опухоли: железисто-папиллярная умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия с инвазией в миометрий до 0,3 см. В удаленной опухоли радиометрическим методом была определена активность ароматазы, которая составила 45,51 фмоль андростендиона /мг белка в час.

Послеоперационный период протекал без осложнений. С 12.07.02 по 26.08.02 проведен курс послеоперационной ДГТ на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования, РОД 2,0 Гр, 5 раз в нед до СОД 47 Гр.

С 1.03.02 в адьювантном режиме начата гормонотерапия анастрозолом в дозе 1 мг в сут, которую больная получала в течение 6 мес. На втором мес приема анастрозола у больной появились жалобы на приливы до 4–5 раз в сутки, слабость, нестабильность артериального давления, но к 4-му мес частота приливов уменьшилась до 2 раз в сутки. К окончанию курса больная жалоб не предъявляла.

Больная наблюдается в НИИ онкологии в течение 35 мес. Данных за прогрессирование, рецидив заболевания не получено.

Больная Р, 60 лет поступила в ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с диагнозом умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Из анамнеза: на фоне менопаузы 12 лет у больной появились кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли в низу живота. Сопутствующая патология: сахарный диабет II типа,

субкомпенсация, гипертоническая болезнь II ст., хронический холецистит в ст. ремиссии, ожирение II ст. При комплексном обследовании данных за отдаленные метастазы не получено.

24.01.03 выполнена операция экстирпация матки с придатками. Гистологическое заключение удаленной опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия с метастазами в маточные трубы, левый яичник. Послеоперационный период протекал без осложнений. С 03.03.03 по 16.04.03 проведен курс послеоперационной ДГТ на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования, РОД 2,0 Гр, 5 раз в нед до СОД 50 Гр.

В удаленной опухоли радиометрическим методом была определена активность ароматазы, которая составила 5,25 фмоль андростендиона /мг белка в час. С учетом низкого уровня активности ароматазы в опухолевой ткани гормонотерапия ингибитором ароматазы анастрозолом не проводилась. В последующем больная наблюдалась в НИИ онкологии. На 24-м мес наблюдения было выявлено объемное образование в области послеоперационного влагалищного рубца до 0,5 см в диаметре, а также увеличенные парааортальные лимфоузлы. Проведена пункционная биопсия образования в области влагалищного рубца. Гистологическое заключение: метастаз умереннодифференцированной аденокарциномы. На область рецидивной опухоли и метастазов была проведена гамма-терапия.

Все пациентки основной и контрольной групп находились на диспансерном учете в поликлиническом отделении клиник ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» и регулярно обследовались в течение первых двух лет, в дальнейшем – один раз в шесть мес. При отсутствии больной в контрольные сроки обследования данные о ее состоянии запрашивали у родственников или в лечебных учреждениях. Средний срок наблюдения за пациентками основной группы составил 30 мес, причем 24 мес наблюдались 94,8 % пациенток. Средний срок наблюдения за пациентками контрольной группы составил 36 мес, 24 мес наблюдались 92,3 % пациенток.

При оценке 2-летней безрецидивной выживаемости по методу Каплана – Майера у больных, пролеченных предлагаемым способом, этот показатель составил $89,8 \pm 3,7\%$, в контрольной группе – $68,8 \pm 1,68\%$ ($p < 0,05$). Общая 2-летняя выживаемость у больных основной группы составила $100,0 \pm 3,7\%$, контрольной – $86,1 \pm 1,76\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, положительный эффект в лече-

нии резектабельных форм РЭ достигается включением в схему адъювантной гормонотерапии ингибитора ароматазы анастрозола в дозе 1 мг в день однократно в непрерывном режиме в течение 6 мес у больных с активностью ароматазы в опухоли 7 фмоль андростендиона /мг белка в час и более после окончания хирургического и лучевого этапов лечения. При данном комплексном способе лечения больных РЭ значительно снижается уровень местных рецидивов заболевания в первые 2 года жизни после установления диагноза при сохранении высокого уровня качества жизни, вследствие минимального количества осложнений гормонотерапии.

Получено положительное решение о выдаче патента РФ на изобретение «Способ комплексного лечения резектабельных форм рака эндометрия» № 2005130582 от 03.10.05 (Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Мунтян А.Б.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия // *Вопр. онкологии*. 2003. Т. 49, № 1. С. 55–59.
2. *Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей* / Под ред. В.П. Козаченко. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2005. 376 с.
3. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака тела матки // *Практическая онкология*. 2004. Т. 5, № 1. С. 33–37.
4. Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 25 с.
5. *Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях при назначении эндокринной терапии: Методические рекомендации* / Под ред. Л.С. Бассалык, Н.И. Муравьева, З.В. Кузьмина и др. М.: Типография ВОНЦ, 1987. 15 с.
6. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практическая онкология*. 2004. Т. 5, № 1. С. 41–51.
7. Ayhan A., Taskiran C., Celik C. et al. Surgical stage III endometrial cancer: analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002. Vol. 23, № 6. P. 553–556.
8. Berstein L.M., Kovalevskij S., Zimarina T. Aromatase and comparative response to its inhibitors in two types of endometrial cancers // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol.3. P. 13–17.
9. Bulun S.E., Economos K., Miller D. Aromatase cytochrome P450 gene expression in human malignant endometrial tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79, № 6. P. 1831–1834.
10. Horiot J.-C., Barilott I., Maigon P. et al. Endometrial carcinomas: which radiotherapy for which patients? // *J. of BUON*. 2004. Vol. 9. P. 5–12.
11. Martin-Hirsch P.L., Jarvis G., Kitchener H. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update software, 2001. 20 p.
12. Mo B.Y., Ozo A., Eisenhauer E. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *Int. J. of Gynecol. Cancer*. 2004. Vol. 14, № 4. P.650–656.
13. Rose P.G., Brunetto V.L., Val Le L. et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 78, № 2. P. 212–216.
14. Sasano H., Sato S., Ito K. et al. Effect of aromatase inhibitors on the pathobiology of human breast, endometrial and ovarian carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer*. 1999. Vol. 6, № 2. P.197–204.
15. Segawa T., Shozu M., Murakami K. et al. Aromatase expression in stromal cells of endometrioid endometrial cancer correlates with poor survival // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol.11, № 6. P. 2188–2194.