

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

© А. С. Лисянская¹, Н. И. Тапильская¹, Г. М. Манихас²

¹Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер;

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова:

ингибиторы ароматазы, рак эндометрия

Обзор обобщает современные данные о клинических исследованиях, посвященных новому направлению лекарственной терапии рака тела матки — применению лекарственных соединений, являющихся ингибиторами фермента ароматазы. Согласно большинству исследований, присутствие ароматазы в эндометрии является патологическим фактором в формировании рака эндометрия. В связи с тем, что и рак молочной железы, как и рак эндометрия являются гормонозависимыми опухолями, существующие теоретические предпосылки применения ингибиторов ароматазы в лечении рака тела матки реализуются в новых клинических исследованиях с привлечением молекулярных иммуноцитогистохимических методов диагностики, что является предметом дискуссии в излагаемом материале.

Лекарственная терапия занимает определенное место в лечении распространенного и рецидивирующего рака эндометрия.

Большая часть эндометриальных карцином экспрессирует эстрогенные и прогестероновые рецепторы, от их уровня, отчасти, зависит модулирующий эффект прогестина и антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы. Однако и прогестерон-рецепторно-позитивные опухоли только в 50–70 % случаев реагируют на терапию прогестинами. В двух больших клинических исследованиях у пациенток без предварительной системной терапии ответ на пероральный прием прогестина присутствовал только у 15–25 %, а на тамоксифен только 10 %. Более того, первичные опухоли эндометрия с высоким риском рецидива (низкая дифференцировка, не эндометриоидные формы, серозно-папиллярный или светлоклеточный рак и другие) редко экспрессируют функциональные прогестеро-

новые рецепторы, так же как рецидивы и метастазы эндометриоидного рака с первоначально высокой и умеренной степенью дифференцировки [4].

Эстрадиол является одним из главных гормонов репродуктивной эндокринологии. Регуляция продукции эстрадиола яичниками является важным физиологическим событием, лежащим в основе нормального менструального цикла. У женщин в пременопаузе яичники являются основным источником эстрогенов, которые играют роль периферической ткани мишени, а эстрадиол выступает как главный циркулирующий гормон. У постменопаузальных женщин фолликулярная продукция эстрогенов прекращается, строма постменопаузальных яичников продуцирует андрогены, такие как андростендион и тестостерон, и эстрадиол — больше не единственный эндокринный фактор, продуцируемый яичниками. У постменопаузальных женщин циркулирующие эстрогены происходят из внегонадных тканей, где они действуют локально. Путь синтеза эстрогенов во внегонадных тканях отличается от овариального. Эстрогены синтезированные в этих тканях действуют преимущественно в паракринной или интракринной манере на местном тканевом уровне. Общее количество эстрогенов синтезирующихся во внегонадных тканях может быть невысоким, но локальные тканевые концентрации гормонов возможно выше и в результате они оказывают местные биологические эффекты [29]. Патофизиологическая роль внегонадного синтеза эстрогенов в организме женщины остается до конца не выясненной. У женщин в постменопаузе приблизительно 2 % циркулирующего андростендиона превращается в эстрон, который впоследствии превращается в эстрадиол во внегонадных тканях. Осуществляющаяся конверсия андрогенов в эстрогены может давать значительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке, являющегося возможной причиной гиперплазии и даже карциномы.

Итак, главный источник эстрогенов у пациенток в пременопаузе- это яичники, в постменопаузе- жировая ткань [19, 20, 22].

Биосинтез эстрогенов как в гонадах, так и внегонадно, в том числе и в ткани некоторых новообразований, катализируется ферментным комплексом ароматазы. Ферментный комплекс ароматазы представлен митохондриальной цитохром P450 содержащей монооксигеназной системой, участвующей в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина (гидроксигидрирование по C22 и C20 при отщеплении боковой цепи 11 β и 18). Монооксигеназная система состоит из трех компонентов, локализованных на внутренней митохондриальной мембране на границе с матриксом: НАДФ- специфичного (никотинамидадениннуклеотидфосфата) ФАД (флавинадениндинуклеатид), содержащего флавопротеина, гемопотеина (адренодоскина) и цитохрома P450 [19]. Цитохром P450 является продуктом гена *CYP 19*. У человека ароматазы обнаружены в яичниках, яичках, адипоцитах, плаценте, головном мозге, мышцах, фибробластах кожи и костных остеобластах. Андрогены являются основной C19 стероидной субстанцией для биосинтеза эстрогенов в этих тканях. Ферментный комплекс ароматазы связывается с андрогенной стероидной субстанцией и катализирует определенную ступень продукции эстрогенов, образующихся из андростендиона и тестостерона через три гидроксигидрирующих ступени. Третья ступень ароматизации характеризуется как окислительная реакция, в которой цитохром P450 конвертирует C19 андрогены в C18 эстрогены [20].

В неизмененном эндометрии экспрессия *CYP 19* не выявляется. У человека ген *CYP 19* содержит в себе промоторы, которые управляют тканево-специфичной экспрессией ароматазы. Полиморфизм гена *CYP 19* увеличивает риск развития рака эндометрия, так как нормальный механизм, который ингибирует экспрессию ароматазы может быть потерян или имеет место сверхэкспрессия рецепторов фермента, что приводит к гиперэстрогении [30]. Особенно у женщин, несущих A6 и A7 аллели, имеет место сверхэкспрессия *CYP 19* при раке эндометрия. Было найдено удивительное доказательство, что существует корреляция между экспрессией гена *CYP 19* и типами рака эндометрия, до настоящего момента рассматриваемого, как гормоннезависимый [2].

Возникает вопрос: какие непосредственные доказательства имеются сегодня в распоряжении исследователей об участии ароматазы в канцерогенезе рака эндометрия?

Активность ароматазы при раке эндометрия была впервые продемонстрирована Tseng с соавторами в 1982 году [37]. Однако активность аромата-

тазы была найдена не только при раке эндометрия, но также при эндометриозе и аденомиозе. Иммуно-реактивность ароматазы была обнаружена в клетках стромы при эндометриозной эндометриальной карциноме [17, 22]. Этот факт продемонстрировал, что внутриопухолевая ароматаза при малигнизации эндометрия была ассоциирована со стромальной инвазией. Не было обнаружено корреляции между экспрессией или активностью ароматазы и стероидным статусом с клинической стадией заболевания или степенью дифференцировки опухоли, хотя экспрессия ароматазы наиболее часто определялась при низкой степени дифференцировки опухоли, чем при высоко-дифференцированных стромальных эндометриальных саркомах [32]. Высокий уровень экспрессии ароматазы определялся при распространенном раке и низкодифференцированном эндометриальном раке. В одном исследовании сообщалось об экспрессии ароматазы в 65 % случаях эндометриального рака. Корреляция была найдена между экспрессией ароматазы и циклооксигеназы-2, но не с экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона. Исследователи пришли к выводу, что действительно, внутриопухолевая продукция эстрогенов при раке эндометрия может быть важным механизмом в канцерогенезе [15].

Присутствие ароматазы в стромальных или интерстициальных клетках более чем в эпителиальных клетках карциномы свидетельствует, что локально продуцируемые эстрогены могут влиять на клетки карциномы паракринным путем. Внутриопухолевые эстрогены, образующиеся в результате ароматизации *in situ*, могут действовать как дополнительный местный канцерогенный фактор в уже существующей малигнизации. Так, инвазивная карцинома может стимулировать активность ароматазы в клетках стромы, локальную продукцию эстрогенов в существующем раке эндометрия, возможно, играя роль в прогрессировании процесса. Даже небольшое увеличение локальной продукции эстрогенов может быть значительным для канцерогенеза и опухолевой прогрессии, так как в микроокружающей среде рецепторы эстрогенов опухолевой ткани являются доступными в пределах малигнизированных клеток. Можно предположить, что присутствие ароматазы внутри эндометриальной ткани создает преимущества для роста независимо от уровня циркулирующих эстрогенов в кровеносном русле. Увеличение экспрессии ароматазы при раке молочной железы и раке эндометрия не дает одновременного увеличения уровня эстрогенов в периферической крови. Относительно высокая ароматазная активность в миоцитах лейомиомы и фибробластах жировой ткани окружающих опухоль в ткани молочной железы означает присутствие значительных количеств

локально продуцируемых эстрогенов в этих тканях [25]. В человеческих клеточных линиях эндометриального рака высокая ароматазная активность коррелирует с высоким синтезом ДНК, ответственной за синтез стероидных гормонов — как эстрадиола, так и тестостерона. Ароматазная иммунореактивность была найдена в 67 % стромальных клеток эндометриоидной эндометриальной карциномы [36], но не в гиперплазированном или нормальном эндометрии. Так как явная экспрессия ароматазы была определена в участках стромальной инвазии, роль ароматазы в инвазии была подтверждена [38].

В патологических ситуациях аномальная продукция ароматазы определялась в значительных количествах в опухолях молочной железы, матке, яичках, опухолях надпочечников, в экстрагонадных эндометриоидных имплантатах [1]. Повышение локальной активности ароматазы может обуславливать повышение локальной концентрации эстрогенов, последние в свою очередь могут выступать в качестве митогенного фактора в органах-мишенях [18]. Соответственно, для понимания природы заболевания имеет важное значение с какими факторами, локализованными в эндометрии, ассоциирована активность ароматазы в ткани рака тела матки. По полученным данным, эта активность достоверно выше у больных с более высоким уровнем ЛГ в сыворотке крови, что характерно в постменопаузе при носительстве большего числа тетрауклеотидных повторов в 4 интроне гена ароматазы, более низкой степени дифференцировки опухоли [2].

Развитие применения ингибиторов ароматазы и их использование в клинической практике было обусловлено признанием, что ингибитор цитохрома P450 аминоглютетимид является эффективным в лечении распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе. Уже в 1984 году в ряде исследований сообщалось об объективном ответе и уменьшении ароматазной активности в результате применения ингибиторов ароматазы. Так, объективный ответ после применения аминоглютетимида был получен у 4 из 18 женщин с распространенным раком эндометрия. Кроме ряда нежелательных побочных эффектов и неблагоприятного токсичного профиля, аминоглютетимид не полностью ингибировал ароматазную активность [20].

В 1996–1997 годах растущее число фармацевтических препаратов, синтезированных в качестве ингибиторов ароматазы, обозначило новую эру в клинической практике в лечении гормонозависимых неоплазий. Относительно недавно, в 1998 году, была продемонстрирована наиболее высокая антиопухолевая активность ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном [20]. Однако до настоящего времени остаются не выясненными два важных ас-

пекта, которые следует принимать во внимание, когда ингибиторы ароматазы используются в качестве лечения гормонозависимых злокачественных новообразований. Один из них — это возможность определения чувствительности или резистентности к ингибиторам ароматазы в полученных гистологических образцах опухоли перед началом лечения пациентки, другой — точный механизм антиопухолевых эффектов ингибиторов ароматазы в клетках карциномы.

После аминоглютетимида и тестолактона (первое поколение ингибиторов ароматазы) и второго (форместан и фадразол) появилось третье поколение (анастрозол, летрозол, экземестан и ворозол) ингибиторов ароматазы, эффективность действия которых оказалась от 1000 до 10 000 раз сильнее, чем аминоглютетимида. Форместан, эффективность которого была продемонстрирована при распространенных гормоночувствительных карциномах молочной железы, стал доступным в клинической практике в 1993 году. Препарат обнаруживал более высокую избирательность в качестве ингибитора ароматазы, однако лихорадочные состояния, как побочные эффекты, сравнимые с аминоглютетимидом, и местная воспалительная реакция в месте инъекции, имели до 17 % пациенток. Препараты третьей генерации являются более специфичными для связывающих сайтов фермента ароматазы, и побочные эффекты при достаточно длительном ежедневном приеме незначительны или умеренно выражены. Так, особенности механизма действия экземестана обеспечивают угнетение действия ароматазы на 98 % и снижение уровня эстрогенов на 90 % уже через 7 дней от начала лечения [19].

Ингибиторы ароматазы разделяют на две группы, согласно их структуре: стероидные (тип 1) и нестероидные ингибиторы (тип 2). Стероидные, как и все дериваты андростендиона, действуют как искусственные субстраты и необратимо связывают андрогенсвязывающий сайт, обеспечивая постоянную инактивацию фермента. Нестероидные ингибиторы связываются с частью гема фермента цитохрома P450 и препятствуют утилизации НАДФ, что предотвращает гидроксилирование и приводит к снижению уровня эстрогенов. Тестолактон, экземестан и форместан являются стероидами и классифицируются как ингибиторы ароматазы первого типа, в то время как аминоглютетимид, анастрозол, летрозол, фадразол и ворозол являются нестероидными и классифицируются как ингибиторы ароматазы второго типа [8, 10]. Ингибиторы ароматазы не оказывают эстрогенного действия на печень и матку, поэтому они не оказывают неблагоприятного влияния на эти органы в противоположность тамоксифену.

Теоретически блокаторы ароматазы могут ингибировать как периферическую, так и эндометриальную стромальную ароматизацию, так как фермент ароматаза конвертирует андрогены в эстрогены во всех тканях. Ингибиторы ароматазы могут подавлять уровень эстрогенов более чем хирургическая адrenaлэктомия или гипофизэктомия. Хотя точные патофизиологические механизмы действия ингибиторов не выяснены, наиболее вероятно, что апоптоз опухолевых клеток усиливается из-за утраты синтеза эстрогенов. Ингибиторы ароматазы не влияют на статус эстрогеновых рецепторов в опухолевых клетках карциномы эндометрия в противоположность антиэстрогену — тамоксифену. Толщина эндометрия была редуцирована у пациентов, леченных ингибиторами ароматазы, подтверждая, что ингибиторы ароматазы не индуцируют гиперплазию эндометрия в противоположность побочному эффекту тамоксифена. *In vitro* было показано, что ингибиторы ароматазы подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз в эндометриальном раке [27].

Небольшое исследование показало снижение ароматазной активности после использования летрозола. Одно исследование сообщило об ограниченном ответе на ингибитор ароматазы во II фазе клинических исследований у пациенток с распространенным или рецидивирующим раком эндометрия. Только 2 частичных ответа были зарегистрированы среди 23 пациенток с распространенным или рецидивирующим раком, большинство пациенток имели низкодифференцированные или агрессивные формы (светлоклеточную карциному или серозно-папиллярный рак) и менее чем у половины — у 39 % пациенток был диагностирован гормонозависимый эндометриоидный эндометриальный рак. Однако при интерпретации результатов данного исследования нельзя не учитывать тот факт, что пациенты были отобраны на короткий курс лечения — 4 недели, что могло негативно сказаться на результатах [31].

Злокачественные опухоли молочной железы с отсутствием или низким уровнем эстрогеновых рецепторов не нуждаются в эстрогенах для поддержания их роста. Маловероятно, что эти опухоли отвечают на терапию, предназначенную блокировать синтез эстрогенов. В силу этого факта пациенткам с негативным профилем эстрогеновых рецепторов при раке молочной железы не проводится гормональное лечение. Этот аргумент возможно также применим для некоторых эндометриальных опухолей. Показано, что низкодифференцированные и агрессивные опухоли, такие как светлоклеточная аденокарцинома и серозно-папиллярный рак эндометрия, редко оказываются позитивными по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам и едва ли отвечают на гормональную терапию прогестинами.

К сожалению, большинство пациенток, включенных в исследование, были как раз с распространенными или рецидивирующими агрессивными опухолями. У данной группы больных практически не ожидался ответ на лечение гормональными препаратами, так как они большей частью не экспрессировали эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. С другой стороны, не была найдена устойчивая корреляция между статусом стероидных рецепторов и экспрессией ароматазы или ее активностью, в соответствии с отсутствием корреляции между ароматазной активностью и экспрессией стероидных рецепторов в карциномах молочной железы. Итак, остается сомнительным факт — следует ли использовать позитивную экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов как адекватный критерий, оправдывающий лечение ингибиторами ароматазы. Это означало бы, что ингибиторы ароматазы возможно могут быть использованы также при эстроген- и прогестерон- негативных опухолях с предполагаемым плохим прогнозом. В то же время была найдена корреляция между экспрессией гена *CYP 19* и гормоннезависимым эндометриальным раком. Присутствие ароматазы может быть важным маркером, влияющим на опухолевый рост посредством гормональной стимуляции, вследствие локальной продукции эстрогенов с прогностическими и терапевтическими последствиями, вне зависимости от статуса эстрогеновых рецепторов [26].

Во II фазе недавно проведенного клинического исследования ингибитор ароматазы летрозол применялся в течение 12 недель у пациенток с распространенным и рецидивирующим раком эндометрия, у которых позитивная экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов определялась в 86 % случаев. У 28 пациенток общий ответ определялся в 34 %. Один полный и 2 частичных ответа были зарегистрированы, в то время как 11 пациенток имели стабилизацию заболевания с продолжительностью медианы 6–7 месяцев. Эти данные дали основание полагать, что определенная часть больных, леченных ингибиторами ароматазы, могла бы улучшить прогноз заболевания. Исследователи пришли к выводу, что, благодаря фармакологическим свойствам, ингибиторы ароматазы последнего поколения способны улучшить степень ответа посредством супрессии уровня эстрогенов при раке эндометрия с минимальными побочными эффектами [23].

Небольшое сообщение описало 2 пациенток с эндометриоидной стромальной саркомой. У обеих больных развились метастазы в легочной ткани спустя 3 и 6 лет после хирургического лечения. После лечения аминоклотетимидом у пациенток был достигнут полный ответ. Полный ответ на лечение летрозолом был также сообщен при лечении

распространенной низкодифференцированной эндометриальной стромальной саркомы. Кроме того, исследование подтвердило наблюдение, что экспрессия ароматазы чаще ассоциирована с распространенным заболеванием и низкой степенью дифференцировки опухоли [24].

В другом исследовании две пациентки репродуктивного возраста, страдающие ожирением с высокодифференцированным эндометриальным раком были успешно пролечены медроксипрогестероном и анастрозолом с целью сохранения фертильности. Пациенткам 19 и 39 лет, страдающим ожирением, была выполнена магнитно-резонансная томография с целью исключения инвазии. 19-летняя пациентка получала 80 мг медроксипрогестерона ацетата 2 раза в день и 1 раз в день анастрозол (аримидекс) в дозе 1 мг. Спустя два месяца после лечения, по данным гистологического исследования, у этих пациенток определялась гиперплазия без атипии, и терапия была продолжена на протяжении 6 месяцев в том же режиме, в результате биопсия выявила нормальный эндометрий. Спустя 19 месяцев после лечения была констатирована секреторная трансформация эндометрия [9].

В недавнем исследовании Л.М.Бернштейн с соавторами обнаружили уменьшение активности ароматазы в эндометриальном раке после 2-х недель лечения летрозолом и экземестаном [6]. Впоследствии исследователи пришли к выводу, что возможно, классификацию рака эндометрия, разделяющую его на два типа, согласно морфологическим особенностям опухоли, следует подразделить на новую модель, согласно новым эндокринологическим критериям: ароматаза-положительный и ароматаза-отрицательный рак эндометрия. Оба рака могут существовать среди обоих типов эндометриального рака независимо от веса тела, состояния эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, но связанных больше с генетической и молекулярной предрасположенностью, в частности, с полиморфизмом гена *CYP19*. Несколько путей на молекулярном уровне могут перекрывать возникновение и развитие эндометриального карциногенеза и влиять друг на друга [5, 7].

Итак, на сегодняшний день имеются ограниченные доказательства относительно эффективности использования ингибиторов ароматазы при распространенном раке эндометрия. Существуют ли аргументы в пользу применения ингибиторов ароматазы в качестве начального лечения эндометриального рака? В III фазе большого клинического исследования АТАС сравниваются основной адъювант тамоксифен с ингибитором ароматазы анастрозолом при начальном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе. Наблюдения, продолжающиеся в течение 2-х лет, показали, что анастрозол предпо-

лагает некоторый протективный эффект на ткань эндометрия. Толщина эндометрия, по сравнению с группой больных, получавших тамоксифен, в случае применения ингибитора ароматазы оставалась неизменной, что подтверждало протективную роль ингибиторов ароматазы на эндометрий. В другом исследовании найдено, что лечение с использованием ингибиторов ароматазы снижает аномальные изменения в эндометрии, вызываемые тамоксифеном в случае лечения рака молочной железы [11]. Таким образом, существуют доказательства, что ингибиторы ароматазы могут быть применимы в комплексном лечении атипической гиперплазии эндометрия, с целью предотвращения прогрессии атипии. Однако консервативное лечение атипической гиперплазии эндометрия должно проводиться только под адекватным гистероскопическим контролем, принимая во внимание, что 20 % атипических гиперплазий оказываются карциномой в результате гистологического исследования, проведенного после пангистерэктомии [18].

Sasano с соавторами в 1996 году и Brodie в 1998 году разработали методику определения ароматазной иммунореактивности *in vitro* в клеточных культурах рака эндометрия и рака яичников [8, 34]. Иммунореактивность ароматазы была определена в опухолевых клетках стромы. Более того, в 1998 году Nakamura с соавт. было продемонстрировано, что культура клеток карциномы молочной железы сохраняла способность *in situ* продуцировать стероиды [28]. Добавление тестостерона, являющегося субстратом для ароматазы, привело к нарастанию фермента в двух случаях в клеточной культуре рака эндометрия и ни в одном случае овариального рака, но индекс Ki67, отражающий величину пролиферативного пула клеток, увеличивался в 5 случаях при эндометриальном раке и в 3 случаях при овариальном раке, что подтверждало способность к продукции эндометриальными и овариальными клетками карциномы ароматазы, индуцированной тестостероном. Ингибитор ароматазы NKS01 блокировал 17 β -гидроксистероид дегидрогеназу (3[H] тимидиновое соединение), стимулированное тестостероном до уровня, определяемого в контроле в 4 из 15 культур эндометриоидных карцином и в 7 случаях карцином яичников, и снижал индекс Ki67 в 10 эндометриальных и в 7 овариальных культурах карциномы. Эти результаты также показали, что истощение продукции эстрогенов *in situ* в опухолевом субстрате посредством ингибирования опухолевой ароматазы может быть результатом угнетения пролиферации опухолевых клеток в эндометриальной и овариальной карциномах. Не было обнаружено значительных различий в экспрессии рецепторов эстрогенов в контрольной группе и в случае добавления тестос-

терона в культуру клеток, а также при использовании ингибиторов ароматазы. Эти данные еще раз подтверждают, что ингибиторы ароматазы не изменяют статус рецепторов эстрогенов в эндометриальных и овариальных карциномах [34].

Понимание молекулярных патогенетических механизмов рака эндометрия позволяет оценить перспективы медикаментозного воздействия на опухолевую ткань.

Почти 90 % случаев рака эндометрия являются спорадическими. Спорадический рак эндометрия морфологически гетерогенен. Клинико-патологические свойства эндометриальных опухолей отличны от серозных и светлоклеточных форм опухоли. Эти различия впервые были описаны Я.В. Бохманом в 1983 году, который сформулировал концепцию, что спорадический рак эндометрия встречается в двух патогенетических вариантах [3]. Исследователи обозначают опухоли, отнесенные к первому патогенетическому варианту, как тип 1 или эстрогенозависимые эндометриоидные карциномы, которые составляют приблизительно 80 % спорадических раков эндометрия, опухоли, отнесенные ко второму типу, до настоящего времени многими авторами рассматриваются как не эстрогенозависимые, как правило, имеют морфологию серозно-папиллярного или светлоклеточного рака. Эта классификация также обоснована обнаруженными молекулярными детерминантами: так опухоли, отнесенные к типу 1, наиболее часто ассоциированы с мутациями ДНК-генов *k-ras*, *PTEN*, опухоли, отнесенные ко второму типу — с аномалиями гена *p53* и *HER2/neu*. Однако эти аномалии не представлены во всех случаях [33].

Гены *k-ras* являются семейством протеинов, активирующих переключение сигнальных путей между рецепторами на поверхности клетки и ядром, таким образом, они играют важную роль в контроле клеточного роста и дифференцировки. Мутации *k-ras* обнаружены в 19–46 % эндометриальных карцином. Альтерации *k-ras* преимущественно вызывают возникновение опухолей типа 1 и встречаются с частотой 26 %, и только в 2 % при серозно-папиллярном раке и втором типе дифференцировки опухоли. Данные мутации определяются и при гиперплазии эндометрия. Подобная частота эндометриоидного рака подтверждает, что мутации в гене *k-ras* являются ранним доказательством в канцерогенезе первого типа рака эндометрия. *HER2/neu* ген кодирует 185 -кДа трансмембранный рецептор тирозинкиназы, который является подобным рецептору эпидермального фактора роста. *HER2/neu* функционирует как привилегированный партнер для гетеродимеризации с семейством мембранных эпидермальных факторов роста и более того играет важную роль в согласовании комплекса ErbB сигнальной

сети, которая отвечает за регуляцию клеточного роста и дифференцировку ткани. Сверхэкспрессия *HER2/neu* представлена в 9–30 % всех эпителиальных карцином и связана со снижением общей выживаемости. Недавние исследования определили, что при серозных карциномах определяются широкие вариации сверхэкспрессии *HER2/neu* от 18–80 %. Однако следует отметить, что эти данные получены в рамках различных протоколов, отличия могут быть вызваны разным числом образцов и способов их окраски в рамках протокола. Недавнее, большое исследование, включавшее 68 образцов серозных карцином, в котором в качестве стандарта использовались иммуногистохимические критерии *HER2/neu* рака молочной железы, обнаружило только 18 % гиперэкспрессии *HER2/neu* в опухоли. Использование новых моноклональных антител, таких как 677 клон представляется вполне пригодным для определения активности ароматазы не только при раке молочной железы, но также в эндометриальных карциномах [35].

PTEN ген кодирует фосфатазу, которая модулирует пути переноса клеточных сигналов посредством активации фосфолипид- фосфатидил- нозитол трифосфата (PIP3) — второго месенджера, продуцируемого после связывания ростовых факторов с мембранными рецепторами. Уменьшение активности *PTEN* и более того увеличение PIP3 ведет к увеличению клеточной пролиферации. Мутации *PTEN* гена были найдены исключительно при первом типе рака эндометрия. Во второй фазе клинических испытаний, посвященных применению летрозол при распространенном раке эндометрия, большинство образцов опухоли было позитивно по экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, и опухоль демонстрировала *PTEN* экспрессию. Эти результаты согласуются с результатами II фазы исследования, посвященного анастрозолу. Корреляция между опухолевой ароматазной активностью и ответом на летрозол оказалась несопоставимой [31]. В связи с этим вероятно будущие усилия следует сфокусировать на поиске новых предиктивных маркеров и валидации существующих маркеров, в частности, опухолевой экспрессии эпидермального фактора роста.

До настоящего времени в качестве биологического маркера, обуславливающего ответ на терапию прогестинами, рассматривался только уровень экспрессии рецепторов прогестерона. Биологические маркеры, такие как сверхэкспрессия *p53*, экспрессия *bcl-2*, *HER-2* протеина, гена *PTEN* не рассматривались в качестве предикторов. В 2004 году были опубликованы результаты II фазы мультицентрового исследования, посвященного оценке эффективности летрозол у пациенток с распространенным

и рецидивирующим раком эндометрия, выполненного канадской группой национального онкологического института клинических исследований. В представленном исследовании была также оценена корреляционная зависимость прогрессирования заболевания, ответа на летрозол от экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов и биологических маркеров — протеина *PTEN*, *HER-2* протеина, *bcl-2*, *p53*, фосфолированной протеинкиназы B. С 2000 по 2001 год пациентки с распространенным раком тела матки и пациентки с рецидивом заболевания из 7 канадских центров и двух центров Германии были включены в протокол. В исследование были включены пациентки с гистологически верифицированной аденокарциномой, аденосквамозной карциномой эндометрия, которые имели рецидив заболевания или распространенный рак (IV стадии), и пациентки, не подлежащие хирургическому лечению и лучевой терапии. Лечение летрозолом в дозе 2,5 мг продолжалось в течение 24 недель. У 34 % была достигнута стабилизация (медиана продолжительности 6–7 месяцев). Эти данные были сопоставлены с результатами II фазы клинических исследований, в которых использовался только тамоксифен или анастрозол или антагонист-рилизинг гормон. Медиана общей выживаемости и время до прогрессирования, сообщенные в канадском когортном исследовании, оказались не ниже, чем в исследовании с использованием тамоксифена и агонистов гонадотропинов среди пациентов, которые получали ранее гормональную терапию или только медроксипрогестерон ацетат, где медиана общей выживаемости составила на круг 7–10 месяцев. Во второй фазе клинических испытаний, посвященных анастрозолу, при лечении пациенток с различными типами рака эндометрия общий ответ был только у 9 %. Несмотря на тот факт, в это исследование были включены пациентки с высокой экспрессией рецепторов в опухоли, которые первоначально не получали гормональную терапию, объективный ответ на летрозол был ниже. Присутствие и уровень ароматазы в эндометрии были обнаружены в 67 % наблюдений и не отличались от степени дифференцировки опухоли, возраста и стадии заболевания. Более того, не было обнаружено корреляционной зависимости между активностью ароматазы и ответом на ингибитор ароматазы [23].

Независимо от экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли экспрессия в опухолевой ткани и уровень содержания в сыворотке *HER-2* были оценены как биомаркеры ответа на гормонотерапию среди пациентов с эстрогенопозитивными рецепторами при раке молочной железы, и данные оказались несопоставимыми с результатами, полученными в проспективных ис-

следованиях. Ellis нашли, что пациенты с *HER-2* и *EGFR* — экспрессирующим эстрогенопозитивным раком молочной железы, имели высокий процент общего ответа на летрозол, чем пациенты, у которых отсутствовала экспрессия рецепторов в опухоли [12]. Напротив Lipton A. с соавторами сообщили, что пациенты с повышенным уровнем *HER-2* в сыворотке в меньшей степени отвечали на лечение летрозолом, чем те же с нормальным уровнем *HER-2*. Это несоответствие, отчасти, может быть вызвано проблемами воспроизводимости методов измерения *HER-2* или экспрессией белка *EGFR*. В этом исследовании не было найдено ассоциации между ответом на летрозол с экспрессией в опухоли протеинов *HER-2*, *bcl-2*, *p53*, *PTEN*. Это может быть объяснено небольшими размерами образцов, также парафиновые блоки некоторых пациентов оказались недоступны к исследованию. Несмотря на то, что амплификация гена *HER-2* может быть обнаружена от 17 до 60 % в эндометриальной карциноме, экспрессия *HER-2* протеина является редкой в эндометриальном раке (14–30 %) — данная частота считается как экспрессия в когорте [21]. Некоторые авторы указывают на тот факт, что данные о том, что экспрессия протеина *HER-2* в эндометриальном раке ассоциирована с агрессивными типами опухоли являются разноречивыми. Экспрессия протеина *p53* была найдена в высоких пропорциях при высокодифференцированных опухолях, серозно-папиллярном раке эндометрия, но редко при эндометриоидных опухолях. Несмотря на тот факт, что процент гиперэкспрессии *p53* выше при высокодифференцированных опухолях, распространенных стадиях эндометриоидного рака [13]. Процент гиперэкспрессии *p53* составляет от 6 до 60 % среди всех типов рака эндометрия. Гиперэкспрессия *p53* является независимым прогностическим фактором плохой выживаемости при начальных стадиях или распространенном раке и ассоциируется с негативными эстрогеновыми и прогестероновыми рецепторами [14].

Семейство генов *bcl-2* кодирует антиапоптотический белок *bcl-2*, который сопрячен карциногенным и эндометриальным карциномам. Результаты данного исследования согласуются с сообщением, что экспрессия гена *bcl-2* в эндометриальных карциномах составляет (45 %) и отражает наблюдения, что наиболее часто экспрессия *bcl-2* имеет место в эндометриоидных (44 %), чем в неэндометриоидных типах опухоли (23 %). В большом когортном исследовании, включавшем 120 хирургически леченных пациенток с раком эндометрия, было продемонстрировано, что отсутствие экспрессии *bcl-2* может явиться самостоятельным предиктором рецидива заболевания [16].

Ингибиторы ароматазы демонстрируют угнетение пролиферации и усиление апоптоза в эндометриальном раке *in vitro*. Летрозол является потенциальным конкурентно способным нестероидным ингибитором ароматазы, который подавляет на 85 % уровень циркулирующих эстрогенов и более 98 % ароматазации андрогенов в эстрогены у пациентов с раком молочной железы в постменопаузе. По сравнению с другими нестероидными ингибиторами ароматазы (анастрозолом), летрозол в дозе 2,5 мг в день был более активным в подавлении ароматазной активности у пациенток с метастатическим раком молочной железы. Более того, опухольная экспрессия *HER-2* и *EGFR* может служить важным биологическим маркером в ответе на летрозол [10].

Итак, создание и внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы третьего поколения с принципиально новыми фармакологическими эффектами является предпосылкой для формирования новой стратегии лекарственной терапии рака эндометрия. Сегодня ингибиторы ароматазы претендуют на роль новых лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для лечения минимального рака эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте. Использование ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии может предложить новые подходы в лечении распространенного и рецидивирующего рака эндометрия с плохим прогнозом.

Безусловно, применение ингибиторов ароматазы третьего поколения признано перспективным направлением как в научных, так и клинических исследованиях, посвященных изучаемой проблеме.

Литература

1. Берштейн Л. М., Чернобровкина А. Е., Гамаюнова В. Б. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49. — С. 55–59.
2. Берштейн Л. М. Эстрогенообразование в опухолевой ткани: механизмы и взаимосвязи // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.* — 2004. — Т. 1. — С. 270.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 542 с.
4. Урманчеева А. Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, №. 1. — С. 41–48.
5. Berstein L., Kovalevskij A., Zimarina T., Maximov S. et al. Aromatase and comparative response to its inhibitors in two types of endometrial cancer // *J. Steroid Biochem Molec Biol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 71–74.
6. Berstein L., Maximov S., Gershfeld E. et al. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2002. — Vol. 105. — P. 161–165.
7. Berstein L., Zimarina T., Kovalevskij A., Maximov S. CYP19 gene expression and aromatase activity in endometrial cancer tissue: importance of the type of disease // *Neoplasma.* — 2005. — Vol. 52. — P. 115–118.
8. Brodie A., Lu Q., Lui Y., Long B. et al. Preclinical studies using the intratumoral aromatase model for postmenopausal breast cancer // *Oncology.* — 1998. — Vol. 12. — P. 36–40.
9. Burnett A. F., Bahador A., Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 832–834.
10. De Jong P. C., Blencowstein M. A., van de Ven J. et al. Importance of local aromatase activity in hormone-dependent breast cancer: a review // *Breast.* — 2001. — Vol. 10. — P. 91–99.
11. Duffy S., Jackson T. L., Lansdown M., Philips K., Wells M. et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment // *Hum Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 545–553.
12. Ellis M. J., Coop A., Singh B. et al. letrozole 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. — P. 3808–3816.
13. Erkanli S., Eren F., Pekin S., Bagis T. bcl-2 and P53 expression in endometrial carcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 23. — P. 97–103.
14. Fernando S. S., Wu X., Perera L. S. P53 overexpression and steroid hormone receptor status in endometrial carcinoma // *Int J Surg Pathol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 213–222.
15. Fowler J. M., Ramizer N., Cohn D. E. et al. Correlation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and aromatase in human endometrial cancer: tissue microarray analysis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192. — P. 1262–1271.
16. Geisler J. P., Geisler H. E., Wiemann M. C. et al. bcl-2 persistence: an independent prognostic indicator of poor prognosis in endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 71. — P. 305–307.
17. Jongen V. H. W. M., Hollema H., Santema J. G. Endometrioid endometrial cancer, ovarian stromal hyperplasia and steroid production // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 110. — P. 690–695.
18. Jongen V. H. W. M., Thijssen J. H. H., Hollema H., Donceel G. H. et al. Is aromatase P450 involved in the pathogenesis of endometrioid endometrial cancer? // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2005. — Vol. 15. — P. 527–534.
19. Jongen V. H. W. M., Hollema H., Van Der Zee A. G. J., Heineman J. M. Aromatase in the context of breast and endometrial cancer // *Minerva Endocrinol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 47–60.
20. Karaer Ozgur., Oruc Semra., Koyuncu F. M. Aromatase inhibitors: possible future applications // *Acta Obstet Gynecol. Scand.* — 2004. — Vol. 83. — P. 699–706.
21. Lipton A., Ali S. M., Leitzel K. et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1967–1972.
22. Longcope C. Endocrine function of the postmenopausal ovary // *J. Soc. Gynec. Investig.* — 2001. — Vol. 8. — P. 67–68.
23. Ma B. B. Y., Oza A., Eisenhauer E., Stanimier G. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or

- recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers — a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14. — P. 650–658.
24. *Maluf F. C., Sabbatini P., Schwartz L., Xia J et al.* Endometrial Stromal Sarcoma: Objective response to letrozole // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 82. — P. 384–388.
 25. *Mocbel K.* The evolving role of aromatase inhibitors in the breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 7. — P. 279–283.
 26. *Miller W. R., Anderson T. J., Evans D. B. et al.* An integrated view of aromatase and its inhibition // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 86. — P. 413–421.
 27. *Morsi H. M., Leers M. P., Nap M., Bjorklund V. V. et al.* Apoptosis and anti-apoptosis in oestrogen-receptor negative endometrial cancer cells in response to anastrozole, 4-hydroxytamoxifen and medroxyprogesterone acetate // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — S. 4. — P. 112–113.
 28. *Nakamura J., Imai E., Yoshihama M., Sasano H.* Histoculture drug response assay, a possible examination system for predicting the antitumor effect of aromatase inhibitor in patients with breast cancer // *Anticancer Res.* — Vol. 18. — P. 125–128.
 29. *Nelson L. R., Bulum S.E.* Estrogen production and action // *J. Amer. Acad. Dermatol.* — 2001. — Vol. 45. — S1. — P. 116–124.
 30. *Paynter R. A., Hankinson S. E., Colditz G. A. et al.* CYP19 (aromatase) haplotypes and endometrial cancer risk // *Int J Cancer.* — 2005. — Vol. 116. — P. 267–274.
 31. *Rose P. G., Brunetto V. L., VanLe L. et al.* A Phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study // *Gynec. Oncol.* — 2000. — Vol. 78. — P. 212–216.
 32. *Reich O., Regauer S.* Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcoma; immunohistological study // *Mol. Pathol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 104–108.
 33. *Ruan A. J., Susil B., Jobling T. W., Oehler M. K.* Endometrial cancer // *Cell Tissue Res.* — 2005. — Vol. 322. — P. 53–61.
 34. *Sasano H., Sato S., Ito K., Yajima A., Nakamura J. et al.* Effect of aromatase inhibitors on the pathobiology of human breast endometrial and ovarian carcinoma // *Endocrine-Related Cancer.* — 1999. — Vol. 6. — P. 197–2004.
 35. *Sasano H., Anderson T.J., Silverberg S. G. et al.* The validation of new aromatase monoclonal antibodies for immunohistochemistry: correlation with biochemical activities in 46 cases of breast cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 35–39.
 36. *Spano J. P., Soria J.C., Kambouchner M. et al.* Long term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal carcinoma // *Med. Oncol.* — 2003. — Vol. 20. — P. 87–93.
 37. *Tseng L., Mazella J., Mann W. J.* Estrogen synthesis in normal and malignant human endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 55. — P. 1029–1031.
 38. *Watanabe K., Sasano H., Harada N., Ozaki M. et al.* Aromatase in human endometrial carcinoma and hyperplasia. Immunohistochemical in situ hybridization and biochemical studies // *Amer. J. Pathol.* — 1993. — Vol. 146. — P. 491–500.