

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким

За последнее время значительно возросла роль эндокринной терапии рака молочной железы (РМЖ), причем как в сочетании с оперативным вмешательством, так и в качестве консервативного метода лечения. Гормоночувствительность клеток РМЖ определяется наличием на их мембране рецепторов к эстрогенам (ЭР) и прогестерону (ПР). Эффективность эндокринотерапии, отмечаемая у 1/3 больных, достигает 50—70% при наличии в опухоли ЭР и ПР. Если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33% и приблизительно 11% рецепторотрицательных опухолей способны ответить на гормональное лечение. Известно, что у 45% больных в пременопаузе и у 63% в постменопаузе опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам. Таким образом, современная гормонотерапия может быть с успехом использована у широкого контингента пациентов с первичным и метастатическим РМЖ.

Главным источником эстрогенов у женщин в пременопаузе являются яичники. В период менопаузы циркулирующие эстрогены образуются из андрогенов под воздействием фермента ароматазы, который определяется не только в яичниках, но и в жировой, мышечной, костной тканях, строме и эпителиальных клетках злокачественной опухоли. В результате процесса ароматизации в периферических тканях может образовываться около 100 мг эстраона в течение суток [1].

С этих позиций патогенетически более оправданным в качестве гормонотерапии I линии для больных в менопаузе представляется назначение ингибиторов ароматазы (ИА).

Классическим представителем данной группы является летрозол (фемара) — высокоселективный нестероидный ингибитор ароматазы III поколения. По сравнению с ИА I поколения (аминоглютетимид) препарат более эффективен, менее токсичен, не требует заместительной кортикостероидной терапии и удобен в применении — 2,5 мг 1 раз в сутки перорально.

Анализ протокола рандомизированных исследований BIG-1, подытоженный на конференции ASCO (2005), убедительно проде-

монстрировал преимущества использования летрозола в адъювантной гормонотерапии у больных в постменопаузе [2]. Так, наряду с увеличением безрецидивной выживаемости до 84% в группе, получавшей фемару (против 81,4% при использовании тамоксифена), отмечено снижение риска появления метастатического рака на 43%, а отдельных метастазов — на 27%.

Многоцентровое рандомизированное исследование МА-17, включающее около 5200 больных, является первым исследованием эффективности летрозола в продленной 5-летней адъювантной терапии после стандартной гормонотерапии антиэстрогенами.

За период наблюдения, равный 2,4 года, в группе пациенток, принимавших фемару, удалось снизить риск прогрессирования на 43% по сравнению с группой плацебо ($p=0,00008$). Четырехлетняя выживаемость в группах составила 94,4 и 89,8 % соответственно [3, 4].

У больных с признаками прогрессирования болезни после приема тамоксифена использование фемары в качестве второй линии гормонотерапии, по данным разных авторов, приводит к достижению лечебного эффекта в 16—24% случаев. Продолжительность времени до прогрессирования при этом увеличивается на 5—5,7 мес [5].

В многоцентровом рандомизированном исследовании Н. Mouridsen и соавт. [6] оценена эффективность летрозола в сравнении с тамоксифеном, применяемыми в качестве первой линии гормонотерапии при диссеминированном РМЖ (916 больных). Использование фемары достоверно увеличивало время до прогрессирования — 9,4 мес против 6 мес в группе тамоксифена. Общая эффективность фемары составила 32% (в группе тамоксифена 21%); клиническое улучшение отмечено в 49 и 38% случаев соответственно. Полученные результаты позволили сделать вывод о несомненном преимуществе летрозола перед тамоксифеном в качестве первой линии эндокринной терапии у больных с диссеминированным РМЖ [3, 6].

Перспективным является использование фемары в качестве неоадъювантной терапии, особенно в группах больных — возможных

кандидатов на последующую органосохраняющую операцию.

J. Dixon и соавт. [7] сравнивали эффективность неоадъювантной эндокринотерапии в трех группах больных операбельным РМЖ в менопаузе с высоким (выше 20 фмоль/мг белка) уровнем ЭР в опухолях. Больные 1-й группы получали стандартную дозу тамоксифена, 2-й группы — летрозол (по 2,5 мг или 10 мг ежедневно), 3-й — анастрозол (по 1 мг или 10 мг). Период наблюдения составил 3 мес. В результате органосохраняющую операцию после трехмесячного использования разной терапии удалось выполнить 38 из 65 больных 1-й группы, всем 24 пациенткам 2-й группы и 16 из 17 пациенток 3-й группы [7, 8].

Аналогичные результаты демонстрируют S. Paerke и соавт. [9]. После 4 мес неоадъювантной эндокринотерапии органосохраняющая операция произведена 45% больных, леченных летрозолом, и только 35% получавших тамоксифен [9, 10].

Реальной перспективой представляется применение фемары в комбинации с лучевой терапией как вариант консервативного лечения пациенток менопаузального возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

И, наконец, ряд международных рандомизированных исследований (TEXT, SOFT, PERCHE), посвященных оценке эффективности применения ИА в сочетании с исключением функции яичников, весьма вероятно, расширит показания к их назначению в группе больных репродуктивного возраста.

Демонстрируемая высокая эффективность и все более широкое использование ингибиторов ароматазы привели к созданию еще более совершенных лекарственных форм. Экземестан (аромазин) — селективный стероидный ингибитор ароматазы III генерации — по своему механизму может считаться полноценным инактиватором фермента. Препарат практически полностью (98%) подавляет ароматазную активность, не угнетая другие энзимы стероидогенеза. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность аромазина в I линии терапии при диссеминированном раке молочной железы, при прогрессировании заболевания на фоне тамоксифена (II линия). Кроме того, получены достоверные данные об эффективности использования аромазина в адъювантной терапии раннего РМЖ после 2-3 летней терапии тамоксифеном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller W., Ingle J. Endocrine therapy in breast cancer. N Y, Marcel Dekker; 2002.
2. Wagstaff A.J. New directions in endocrine treatment of breast cancer ASCO annual meeting highlights 2005;1(1):3—6.
3. Переводчикова Н.И. Фемара (летрозол) в продленной адъювантной гормонотерапии при раке молочной железы у женщин в менопаузе. Фарматека 2004;95(18):30—2.
4. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005;97:1267—71.
5. Гершанович М.А. Фемара — новые возможности гормонотерапии больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы в менопаузе при исчерпанном эффекте тамоксифена или устойчивости к антиэстрогенам. Современ онкол 1999;1(1):1—12.
6. Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M. et al. Phase III study of letrozole (Femara) versus tamoxifen as first-line hormonal therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women; analyses of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. J Clin Oncol 2003; 21: 2101—09.
7. Dixon J., Anderson I., Miller W. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. Eur J Cancer 2002;38:2214—21.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и соавт. Возможности предоперационной гормонотерапии рака молочной железы. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М.; 2004. с. 142—4.
9. Paerke S., Tulusan A., Kiesel L. et al. A multi-center study of preoperative treatment with Letrozole for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PGR positive breast cancer. Proc ASCO 2003;22:abstr 321.
10. Борисова Е.И. Фемара и зомета в лечении рака молочной железы: развитие современной концепции адъювантной гормонотерапии рака молочной железы. Фарматека (Вып. Онкология). 18(113):16—21.
11. Fernie Breast Cancer Res Treat 2003;82(51):435.

ВНИМАНИЕ!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Учитывая тесную связь между специальностями «маммология» и «онкогинекология», а также нередкое сочетание заболеваний молочной железы и женской половой сферы, мы решили расширить рамки журнала «Маммология» и на его основе создать журнал

«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: МАММОЛОГИЯ, ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ»,

который позволит нам охватить проблему в целом.

В наших ближайших планах регистрация
«Российского общества специалистов по опухолям женской репродуктивной системы».

Надеемся, все наши читатели станут активными членами общества и авторами профессионального журнала, более полно отвечающего современным требованиям науки и практики.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи, направляемые в журнал «Маммология», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2-х экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов). К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.

2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения. В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.

3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно

не должен превышать 20 и 40 источников.

4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.

5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 — 10.0.

6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

7. Список литературы приводится в порядке цитирования.

Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех, следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.

8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

**Журнал «Маммология»
приглашает авторов к активному
сотрудничеству.**

Статьи следует направлять по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35, проф. В.П. Летягину
e-mail: azizz@mail.ru