

© И. Ю. Коротких, К. П. Лактионов, 1997
УДК 318.19-006.6-089

И. Ю. Коротких, К. П. Лактионов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОПРОСУ КАСТРАЦИИ ЖЕНЩИН ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Необходимой в его лечении является эндокринная терапия и как самый первый и постоянный ее компонент — выключение функции яичников.

Зависимость течения РМЖ от функционального состояния яичников отметил Коопер в 1836 г. [46, 49], а в 1896 г. Beatson впервые выполнил при этом заболевании двустороннюю овариэктомию. В начале XX века была обнаружена возможность лучевого подавления деятельности яичников. Методика же проведения обратимой медикаментозной кастрации является совсем новой. Исходно выключение функции яичников считалось показанным только при далеко зашедшем РМЖ либо при появлении рецидива или отдаленных метастазов — лечебная кастрация. Позже оно стало выполняться и как компонент комплексного лечения для предупреждения прогрессирования РМЖ в ранней стадии — профилактическая кастрация. В этих ситуациях кастрация при РМЖ применяется и в настоящее время [2, 31, 54, 63].

Актуальность нового обращения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью как в показаниях к назначению кастрации при РМЖ вообще, так и в выборе способа выключения овариальной функции в частности. Рассмотрим существующие на этот счет мнения.

Многие исследователи [7, 9] отмечают положительный эффект кастрации при РМЖ, причем это касается как лечебного, так и профилактического выключения функции яичников. Тем не менее у некоторых авторов остаются сомнения в ее целесообразности; в основном это касается пациенток с ранними стадиями РМЖ [4, 41, 68]. Правда, следует отметить, что в этих работах не всегда указано, каковы были показания к выполнению овариэктомии.

Некоторые исследования специально посвящены сравнению эффективности овариэктомии при различной степени поражения регионарных лимфоузлов и их отсутствии [51]. Авторам удалось показать, что овариэктомия при узловом РМЖ без регионарных метастазов не влияет на 5-летнюю выживаемость, тогда как при поражении лимфоузлов или первичной отечно-инфильтративной форме РМЖ овариэктомия отчетливо улучшает результаты лечения. В то же время, конечно, существует и противоположное мнение: в ряде работ доказывается целесообразность профилактической овариэктомии при РМЖ I, II и III стадий [2, 17, 31, 46] или, как говорится в одной из работ [17], в стадиях, доступных радикальному лечению. При узловом РМЖ некоторые авторы находят прямо пропорциональную зависимость между степенью метастатического поражения лимфоузлов и эффективностью овариэктомии [51], хотя, вне всякого сомнения,

I. Yu. Korotkih, K. P. Laktionov

MODERN APPROACHES TO CASTRATION OF WOMEN WITH BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin CRC RAMS

Breast cancer (BC) is a most common malignancy. Endocrine therapy is a part of BC treatment, and ovarian suppression is a primary and most common component of the therapy.

Cooper [46, 49] discovered relation of BC course to ovarian functioning in 1836 and Beatson was the first to perform two-side ovariectomy in a patient with BC in 1896. The idea of radiation-induced ovarian suppression was put forward in early 20th century, while methods of reversible radiation castration are quite new. Initially the ovarian suppression as curative castration was indicated in advanced or recurrent BC or after appearance of distant metastases. While later it also became a component of complex treatment to prevent BC progression in early disease, i.e. prophylactic castration. Both types of the castration are currently used in treatment for BC [2, 31, 54, 63].

We addressed this problem because of ambiguity in indications to castration in BC in general and in choice of techniques for ovarian suppression in particular. Let us consider the variety of opinions on this issue.

Many investigators [7, 9] note positive effect of castration in BC both as a curative and prophylactic treatment. While some authors doubt its efficiency especially in early BC [4, 41, 68] though indications to ovariectomy are unclear in some of these reports.

There are publications comparing efficiency of ovariectomy with respect to the presence of lymph node metastases and to degree of the affection [51]. The authors demonstrate that ovariectomy in nodular BC free from regional metastasis has no effect on 5-year survival, while in cases with lymph node involvement or in primary edematous invasive BC ovariectomy significantly improves treatment outcomes. There is also an opposite opinion: some authors advocate prophylactic ovariectomy in stage I, II and III BC [2, 17, 31, 46] or in stages responsive to radical treatment [17]. There are reports tracing a direct relationship between degree of lymph node involvement and ovariectomy efficiency [51], though there can be no doubt that these results are both due to ovariectomy and correct choice of further hormonal therapy [50].

Ovariectomy plays a big role in treatment for advanced primary BC [2, 4, 50, 51]. Patients with edematous invasive disease undergoing ovariectomy have much longer time till recurrence and metastases and 9-10 months longer survival as compared to cases without ovariectomy. Ovariectomy also produces a positive effect in cases having no surgery for the primary [50].

Of interest are data concerning ovariectomy with respect to tumor location in the breast [46]. Mortality in lateral BC is 3-fold and in medial or central tumor 4.5-fold as high in patients having no ovariectomy as compared to those with the same tumor location undergoing surgery. Some authors [23] pointing out to

эти результаты достигаются не только выполнением овариэктомии, но и правильным подбором дальнейшей гормонотерапии [50].

Весьма велика роль овариэктомии в лечении запущенного первичного РМЖ [2, 4, 50, 51]. При отечно-инфильтративной форме рака наблюдалось значительно более позднее развитие рецидивов и метастазов, а также увеличение продолжительности жизни на 9—10 мес в группе подвергшихся овариэктомии по сравнению с теми, кому она не выполнялась. При этом положительное влияние овариэктомии отмечалось даже в тех случаях, когда пациенткам не удаляли первичную опухоль [50].

Несомненный интерес представляют данные об эффективности овариэктомии в зависимости от расположения опухоли в молочной железе [46]: при латеральной локализации смертность без овариэктомии в 3 раза выше, а при медиальной и центральной локализациях — в 4,5 раза выше, чем при выполнении овариэктомии у пациенток с аналогичным расположением опухоли. Любопытно и другое мнение [23]: отмечая общую высокую эффективность овариэктомии, выполняемой в рамках комплексного лечения РМЖ IIIб и IIIв стадий (классификация соответствует срокам выхода работы), авторы видят возможную причину такого положения вещей в повышении чувствительности РМЖ к гормональным воздействиям прямо пропорционально повышению стадии заболевания.

Остановимся на показаниях к выключению функции яичников при РМЖ. В прошлом таковым являлся уже сам диагноз РМЖ — овариэктомия выполнялась всем больным даже с I стадией заболевания [58]. Позднее для определения показаний к удалению яичников стали ориентироваться на половой хроматин в клетках опухоли [40] — при этом кастрация считалась показанной при опухолях, имеющих женский ядерный пол, — тип реакции влагищного мазка [4, 55], уровень эстрогенов в крови и моче [23], а в последние десятилетия — на уровень гормональных рецепторов в опухоли [63]. Однако существуют рекомендации, прямо противоположные описанным: при РМЖ I стадии кастрацию не выполнять вообще, оставив ее в резерве [42]. Это аргументируется тем, что применение овариэктомии при опухолях без метастазов приводит даже к некоторому росту случаев прогрессирования РМЖ по сравнению с группой больных, которым она не выполнялась [6]. Некоторые авторы при определении показаний к кастрации в лечении РМЖ предлагали несколько критериев: ядерный пол опухоли, менструальный статус пациенток и уровень экскреции эстрогенов [40]. Показанием к овариэктомии считались женский тип опухоли у больных с сохраненными месячными или менопаузой менее 5 лет вне зависимости от уровня экскреции эстрогенов, а также женский тип опухоли, менопауза от 6 до 10 лет, но при повышенной экскреции эстрогенов [21].

Есть сообщения о значительном — более чем в 1,5 раза — увеличении продолжительности жизни за счет хирургической кастрации с гормонотерапией у больных с запущенной первичной опухолью (T3—4) и особенно с обширным поражением регионарных лимфоузлов. При этом сказанное касается лишь пациенток с женским ядерным полом опухоли, а при мужском и промежуточном назначение кастрации категорически отвергается.

high efficacy of ovariectomy as a part of complex treatment for stage IIIb and IIIC BC (classification corresponds to time of publication), however, attribute the effect to increase in BC sensitivity to hormonal treatment with disease stage.

Consider indications to ovariectomy in BC. Some time ago the very diagnosis of BC was such an indication since ovariectomy was performed in all BC cases irrespective of disease stage [58]. Later decision on ovariectomy was taken basing on measurement of sex chromatin in tumor cells [40] (tumors with female nucleus type being an indication to ovariectomy), vaginal smear test [4, 55], blood and urine estrogen level [23] and, over the last decades, tumor hormonal receptor level [63]. Although there are recommendations absolutely opposite to the above mentioned ones: do not perform castration or leave it as a reserve in stage I BC [42]. Arguments in favor of this opinion base on the rise in BC progression rate in patients having ovariectomy as compared with cases without this surgery [6]. Some authors suggest that decision about castration should be taken basing on the following criteria: tumor nuclear gender, patient's menstrual status and estrogen excretion level [40]. Indications to ovariectomy were female tumor type in patients with menstruation or at menopause less than 5 years irrespective of estrogen excretion, or female tumor type, menopause 6 to 10 years and increased estrogen excretion [21].

There are reports of a considerable (more than 1.5-fold) increase in survival time after surgical castration in combination with hormonal therapy of patients with advanced primary BC (T3-4) and especially with massive involvement of regional lymph nodes. This concerns only patients with female tumor type, and castration is absolutely contraindicated in cases with male or intermediate tumor gender. Another report [9] formulates the same proposals somewhat milder: preventive ovariectomy is indicated to BC patients in reproductive age having lymph node metastases and female nuclear type of tumor.

Some authors suggest that a much larger number of criteria should be considered in choosing hormonal treatment for BC [3, 49] such as age, general and individual characteristics, menstrual status, vaginal smear tests, urine estrogen content, type of growth and advance of the tumor, response to previous treatment, concurrent pathology (especially hormonal), tumor location, BC clinical characteristics, disease stage, number of previous pregnancies and lactations, time of menopause onset. Others [23] recommend to base on hormonal characteristics only. The authors of [23] try to prove that preventive ovariectomy is efficient only in patients with increased estradiol level, i. e. in about 20% of BC patients at reproductive age and menopause less than 5 years. Other authors [43] propose total phenol steroid measurement as a prognostic test and a criterion for indication of ovariectomy. The following recommendations are rather common: mandatory ovariectomy + androgen or corticosteroid therapy in patients with menstruation or menopause less than 5 years; androgen therapy of women at menopause for 5 to 10 years with decision on ovariectomy depending on individual estrogen production. No ovariectomy was recommended for women at menopause more than 10 years [26].

Г. И. Барановский [9] сходные положения формулирует несколько мягче: профилактическая овариэктомия при РМЖ показана больным в репродуктивном периоде с метастазами в лимфоузлы и женским ядерным типом опухоли.

В ряде работ для назначения при РМЖ гормональных воздействий вообще и выключения овариальной функции в частности предлагается учитывать достаточно большой набор данных [3, 49], впрочем, не всегда конкретных: возраст, общие и индивидуальные особенности пациенток; состояние менструальной функции; результаты исследования влагалищных мазков; количественные показатели выделения эстрогенов с мочой; форму роста и степень распространенности опухоли; эффект предшествующего лечения; наличие сопутствующих заболеваний, особенно дисгормональных; локализацию опухоли; клиническую форму роста РМЖ; стадию заболевания; количество беременностей и кормлений; время наступления менопаузы. В других же работах рекомендовалось опираться лишь на гормональные показатели [23]. При этом доказывается, что профилактическая овариэктомия эффективна только при повышении показателей эстрадиола, что имеет место лишь у немногим более 20% больных РМЖ в репродуктивном периоде и менопаузе до 5 лет [23]. Другие авторы в качестве прогностического теста и критерия для определения показаний к овариэктомии при РМЖ предлагают использовать уровень экскреции тотальных фенолстероидов [43]. Достаточно распространены были следующие рекомендации по выполнению профилактической кастрации: менструирующим и в менопаузе до 5 лет — обязательная овариэктомия + гормонотерапия андрогенами или кортикостероидами; при менопаузе 5—10 лет рекомендовались андрогены, а вопрос об овариэктомии решался индивидуально в зависимости от уровня продукции эстрогенов. При менопаузе более 10 лет овариэктомия не выполнялась [26].

Если учитывать патогенетическую форму РМЖ [33], то кастрация рекомендуется одними авторами при яичниковой и надпочечниковой формах, в последнем случае с обязательным дальнейшим назначением кортикостероидов или андрогенов. По результатам других исследователей [47], овариэктомия даже без дополнительного гормонального лечения особенно эффективна при яичниковой патогенетической форме РМЖ и неэффективна при надпочечниковой.

Есть мнение, что, ориентируясь на гормональный статус пациенток (тип реакции влагалищного мазка, уровень экскреции эстрогенов с мочой), необходимо обсуждать вопрос об овариэктомии даже у женщин, находящихся в менопаузе до 10 лет [30], тогда как другие авторы уже после 5 лет менопаузы советуют назначать эстрогены. Если у женщины в менопаузе уровень эстрогенной насыщенности окажется высоким, то овариэктомии следует выполнять только при установленном яичниковом источнике эстрогенов, поскольку их могут продуцировать также и надпочечники [34].

Если при выполнении лечебной овариэктомии ориентироваться на показатели рецепторов эстрогенов в опухолевой ткани [63], то при их наличии эффект от кастрации наблюдается значительно чаще, чем при рецепторотрицательных опухолях. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют для правильного выбора,

As concerns pathogenetic type of BC [33] castration is indicated in ovarian and adrenal types (with mandatory corticosteroid or androgen therapy to follow in the latter case). While some authors [47] believe ovariectomy effective even without supplementary hormonal therapy in ovarian pathogenetic types of BC and ineffective in adrenal type.

There is an opinion that ovariectomy should be considered basing on patients hormonal status (vaginal smear test, urine estrogen content) even in women at menopause less than 10 years [30], while other authors recommend estrogen therapy already after 5 years of menopause. Ovariectomy in women with increased estrogen concentration should be performed only if ovarian origin of the estrogen is proven since estrogen may also be produced by adrenals [34].

Castration effect was encountered more frequently in cases with receptor-positive tumors as compared to receptor-negative cases [63]. Nevertheless some authors recommend to take decision on ovariectomy basing besides estrogen status and age on menstrual function and BC pathogenetic type. Hormonal therapy and castration, in particular, are then indicated in menstruating women with adrenal BC origin and multiple lymph node metastases. Besides receptor-positive cases ovariectomy is reported effective in a considerable (up to 40%) portion of receptor-negative tumors [49]. Response of BC patients with estrogen and progesterone receptor-positive tumors to hormonal therapy including castration is 69% versus a 35% response of patients with tumors having progesterone receptors only. Therefore, progesterone receptor positiveness may also be considered an indication to ovarian suppression. Although according to some authors up to 45% of patients with receptor-positive tumors fail to respond to hormonal treatment.

Let us consider now methods to suppress ovarian function in patients with BC. The main argument of advocates of ovariectomy is that surgery suppresses ovaries once and for all [1, 6, 8, 12, 15, 16, 18, 28]. However there is evidence that some women preserve high estrogen concentrations even after ovariectomy [52, 55]. There is an opinion that ovariectomy should not be performed in women under 35 years of age because results of such treatment in this category are poor due to rapid compensation for the ovarian function by adrenals [6]. The upper age limit for ovariectomy depends on time after menstruation cessation rather than on age. To determine indications to ovariectomy menopausal women undergo special dexamethazon, infecundin and chorionic gonadotropin tests [13, 35]. These tests discover the source of hyperestrogeny in cases with increased urine estrogens. Ovariectomy is indicated to patients with ovarian hyperestrogeny even at menopause [13].

Both ovaries and uterine tubes may be metastasis targets in BC [9, 38, 51]. This is another argument in favor of surgery.

Thus, many authors [2, 3, 17, 37, 38, 41] consider surgical castration to be indicated in the following cases: edematous invasive BC, mass regional lymph node involvement, disease recurrence, recent pregnancy, slow tumor growth or long interval between mastectomy and disease generalization, high degree of hyperestrogeny and combination of BC with uterine fibroma.

Let us consider now another way to suppress ovaries in BC patients, i.e. radiation castration. L. L. Okinchiz

кроме рецепторного статуса и возраста при назначении кастрации, опираться на менструальную функцию и патогенетическую форму РМЖ, считая необходимым назначение гормонотерапии вообще и кастрации в частности менструирующим женщинам с надпочечниковой формой РМЖ при наличии множественных метастазов в лимфоузлы. Встречаются и сообщения о том, что положительный эффект после овариэктомии наблюдается не только при рецепторположительных опухолях, но в значительном (до 40) проценте случаев и при рецепторотрицательных новообразованиях [49]. Кроме того, показано, что пациентки, в опухолях которых содержатся рецепторы как эстрогенов, так и прогестерона, реагируют на гормонотерапию, в том числе и кастрацию, в 69% случаев, а имеющие только рецепторы прогестерона — в 35%. Следовательно, наличие в опухоли рецепторов прогестерона тоже может служить показанием к выключению овариальной функции. Вместе с тем, по данным некоторых авторов, до 45% больных с рецепторположительными опухолями не отвечают на гормональные воздействия.

Остановимся теперь на различных способах выключения функции яичников, применяющихся при РМЖ у женщин.

Основным аргументом сторонников овариэктомии является то, что такое вмешательство выключает деятельность яичников быстро и навсегда [1, 6, 8, 12, 15, 16, 18, 24, 28]. Однако есть работы, в которых отмечается, что у некоторых женщин даже после овариэктомии сохраняется высокая степень эстрогенной насыщенности [52, 55]. Существует мнение, что овариэктомию не следует выполнять пациенткам моложе 35 лет, так как результаты такого лечения в данной группе больных все равно плохие из-за быстрого восстановления эстрогенной функции за счет надпочечников [6]. Что же касается верхнего возрастного предела назначения овариэктомии, то он ограничивается не количеством прожитых лет, а сроком после прекращения месячных. Для определения показаний к овариэктомии у пациенток в менопаузе предлагаются специальные пробы с дексаметазоном, инфекундином и хорионическим гонадотропином [13, 35]. Эти пробы дают представление об источнике гиперэстрогении при повышении экскреции эстрогенов с мочой. При яичниковом генезе гиперэстрогении больным даже в менопаузе показана овариэктомия [13].

Как яичники, так и маточные трубы могут быть мишенью метастазирования РМЖ [9, 38, 51]. Это являлось еще одним аргументом в пользу их хирургического удаления.

Таким образом, ряд исследователей [2, 3, 17, 37, 38, 41] считают именно хирургическую кастрацию показанной в следующих ситуациях: при отечно-инфильтративной форме РМЖ, обширном поражении регионарных лимфоузлов, рецидиве заболевания, при имевшей место в недалеком прошлом беременности, при медленном темпе роста опухоли или большом интервале между мастэктомией и генерализацией процесса, при высокой степени эстрогенной насыщенности, а также при сочетании РМЖ с фибромиомой матки.

Теперь рассмотрим другой способ выключения функции яичников, применяемый при РМЖ, — лучевую кастрацию. Впервые возможность ее выполнения об-

was the first to propose this technique in 1905-1906 [30]. Both radiation and surgical methodologies were used in parallel for some time. However, as clinical evidence was gained radiation castration arose increasing doubt. Ovarian function recovered rather frequently as was manifested by menstruation return or even pregnancy after radiation castration. Another argument against the method is production of non-specific phenol steroids due to incomplete ovarian suppression which has a poor effect on BC course [57]. There is evidence that radiation castration fails to improve [39] or even deteriorates [42] follow-up results of early BC treatment. The following disadvantages of radiation castration are mentioned [15, 24, 30, 56]: effect on ovarian follicular system only with no affection of hormone-producing thecal tissue; impossibility to detect probable liver and ovarian metastases; postcastration hyperplasia of pituitary front lobe (especially in young women) leading to depression of tissular immunity that prevents metastasis growth and results in increase in frequency of cardiovascular and anabolic morbidity. There are reports of hyperestrogeny due to ovary cystous regeneration and increased pituitary gonadotropic activity [30, 56]. Progesteron production being preserved [32] the hormonal dysbalance may even enhance tumor cell proliferation.

On analyzing poor results of radiation castration some authors [36] made the conclusion that these results were due to ovarian pathology. Radiation doses designed to suppress function of normal ovaries fail to affect adequately ovaries with pathologic changes. Besides, before computed tomography became available there was a danger that ovaries could fail to be covered by radiation due to dystopy [11].

Nevertheless some authors consider radiation castration to be the method of choice in BC [19, 73] with ovariectomy having low treatment and especially prophylactic value.

There are a lot of reports comparing results of surgical and radiation suppression of ovaries. Most authors are in favor of surgery [5-8, 11, 12, 18, 25, 28, 29, 45, 48, 54]. Ovariectomy is recommended even for patients having undergone irradiation of ovaries [22] due to better clinical effect. There is a convincing evidence in favor of ovariectomy, i. e. a marked increase in 5- and 10-years survival of patients after surgical castration as compared to radiation castration.

However, there is another matter for consideration here. Surgical castration produces a much stronger effect on the body in general as marked climacteric symptoms [22]. Therefore mild gradual suppression of ovarian function after irradiation together with the absence of surgical trauma and better patients' compliance is an advantage of radiation castration [1, 42]. Some authors avoid speaking definitely in favor of this or that method [62] while others, pointing out lower efficiency of radiation, still recommend it in cases with serious contraindications to surgery [15, 30, 42].

About 10 years ago a reversible drug castration methodology was developed using zoladex (goserilin), an antagonist of pituitary gonadotropic releasing hormone. Goserilin mechanism of action is based on induction of sex steroid deficiency and elimination of their enhancement effect [67, 70]. Besides, there is evidence of the presence of specific receptors to gonadotropin releasing hormone on cell surface of BC and some other

наружил Л. Л. Окинчиц в 1905—1906 гг. [30]. Некоторое время оба метода — лучевой и хирургический — применялись параллельно, однако по мере накопления клинического материала лучевая кастрация стала вызывать все больше возражений. Достаточно часто [30, 33, 36, 42, 44] после нее отмечалось восстановление функции яичников, выражающееся в возобновлении менструаций и даже наступлении беременности. Другим контраргументом является то, что после облучения яичников в них на фоне часто неполного угнетения эстрогенной функции происходит выработка неспецифических фенолстероидов, что неблагоприятно влияет на течение РМЖ [57]. Приводятся данные, что лучевая кастрация не улучшает [39] или даже ухудшает [42] отдаленные результаты лечения раннего РМЖ. В качестве недостатков лучевого метода подавления овариальной функции приводились следующие положения [15, 24, 30, 56]: воздействие облучения только на фолликулярный аппарат яичников с оставлением гормонопродуцирующей тека-ткани; невозможность выявить вероятные метастазы в печень и сами яичники; гиперплазия после лучевой кастрации, особенно у молодых женщин, передней доли гипофиза, что в свою очередь приводит к снижению тканевого иммунитета, препятствующего росту метастазов, и повышает количество сердечно-сосудистых и анаболических осложнений. Сообщается даже о возникновении после облучения яичников гиперэстрогенизации, вызванной кистозным перерождением яичников и повышением гонадотропной функции гипофиза [30, 56]. При этом сохраняется продукция прогестерона [32], и возникающий гормональный дисбаланс может даже стимулировать пролиферативную активность опухолевых клеток.

Анализируя неудачи при лучевой кастрации, некоторые авторы [36] приходят к выводу, что они могут быть обусловлены патологическим состоянием самих яичников. Дозы же облучения, рассчитанные на подавление функции здоровых яичников, не оказывают на патологически измененные достаточного воздействия. Кроме того, до внедрения в практику компьютерной томографии существовала опасность, что дистопированные яичники при проведении лучевой кастрации просто не попадут в зону облучения [11].

Однако, в противоположность сказанному, некоторые исследователи считают лучевую кастрацию при РМЖ методом выбора, не находя существенных преимуществ овариэктомии [19, 73], особенно профилактической.

Сравнению результатов хирургического и лучевого методов выключения овариальной функции посвящено достаточно большое количество работ. Чаще всего авторы отдают предпочтение хирургической кастрации [5—8, 11, 12, 18, 25, 28, 29, 45, 48, 54]. Овариэктомию рекомендуют выполнять даже тем пациенткам, которым ранее проводилось облучение яичников [22], аргументируя это наблюдавшимся в подобных ситуациях клиническим эффектом. Вескими доказательствами преимущества овариэктомии являются исследования, показывающие заметное увеличение 5- и 10-летней выживаемости среди пациенток, подвергшихся хирургической кастрации, по сравнению с теми, кому при прочих равных условиях было выполнено облучение яичников.

tumors which makes possible direct antitumor effect of goserilin and similar drugs [67, 70]. About 50% of BC cells are believed to have high receptor contents [67].

All the authors note positive effect of goserilin (zoladex) [10, 14, 20, 27, 59, 60-62, 64, 65, 67, 70, 72, 74]. The drug therapeutic effect ranges from 30 to 60% being the highest in premenopausal women [27, 74]. Treatment outcomes are the best in estrogen receptor positive tumors [65, 66] and in women above 35 years of age [65].

Drug castration with gonadotropin releasing hormone analogs has the advantage of reversibility [65, 70]. Menstruation returns at 1-2 months following therapy cessation. The absence of psychological and physical traumas associated with surgical castration is another advantage of goserilin therapy [27].

Consider briefly reports about other new drugs for suppression of ovarian function. Clomifen and nafoxidin are reported to be effective [53]. Circulating estrogen concentration may be decreased considerably with an aromatase inhibitor letrozole. The drug at 3 mg/kg produces effect equal to surgical castration, now it is at laboratory study [69]. A promising combination of antiestrogen *ICI 164384* with an antiprogesteron *anapriston* is currently at the stage of experimental animal study. The combination is expected to be effective in estrogen- and progesterone-positive BC [71]. Another new drug *vorozole*, a selective aromatase inhibitor, suppressed BC growth in biological models with efficiency compatible to ovariectomy. *Vorozole* is effective in menopausal women: it prevents androgen transformation into estrone while inducing no changes in concentration of glucocorticoids. The drug is available in oral formulation with dose proportional pharmacokinetics [75].

Thus, the BC treatment armamentarium includes two well developed and long applied castration methods, i. e. surgical and radiotherapeutic, as well as a new medication approach to ovarian suppression, each of them being effective both in treatment for advanced and progressive BC and in prevention of early disease. The following characteristics together or separately may be considered when evaluating reasonability of castration: BC stage and form of growth, age, menstrual status, tumor nuclear gender (tumor sex chromatin concentration), vaginal smear test, urine estrogen excretion or serum estrogen content, BC pathogenetic type, tumor hormone receptor status. There are different opinions on what castration modality should be preferred: there are more advocates of ovariectomy though radiation castration is not rejected either. Drug castration is at the stage of development, though it evidently has the advantage of reversibility.

This review is rather equivocal. However, this is unavoidable at present. Further study should be aimed at development of more convincing indications to castration in BC and considerations in favor of this or that castration modality.

Однако есть и другая сторона вопроса. Хирургическая кастрация оказывает более жесткое воздействие на женский организм в целом, что выражается развернутой клиникой климактерического синдрома [22]. Поэтому мягкое, постепенное угасание овариальной функции после облучения яичников наряду

с отсутствием операционной травмы и более легким восприятием со стороны больных может быть отнесено к преимуществам лучевого метода кастрации [1, 42]. Некоторые исследователи не берут на себя смелость определенно высказаться в пользу того или иного метода выключения овариальной функции [62], другие, отмечая меньшую эффективность облучения яичников, тем не менее рекомендуют применять его при наличии у пациенток серьезных противопоказаний к хирургическому их удалению [15, 30, 42].

Чуть более 10 лет назад был разработан способ обратимой лекарственной кастрации. Для этого используется препарат «Золадекс» («Гозерелин»). Он является агонистом гонадотропного рилизинг-гормона гипофиза. Основой действия гозерелина, сделавшей возможным его применение в клинической онкологии, является создание при его введении дефицита половых стероидов и ликвидация их стимулирующего эффекта [67, 70]. Кроме того, есть данные о существовании на мембранах клеток РМЖ и некоторых других опухолей специфических рецепторов к гонадотропин-рилизинг-гормону, поэтому возможен и прямой противоопухолевый эффект гозерелина и подобных ему препаратов [67, 70]. При этом считается, что высокое содержание рецепторов имеет приблизительно 50% клеток РМЖ [67].

Во всех работах, посвященных данной проблеме, отмечается положительный эффект от применения гозерелина (золадекса) [10, 14, 20, 27, 59, 60—62, 64, 65, 67, 70, 72, 74]. При его использовании в лечебных целях эффективность колеблется от 30 до 60%, причем эффект более выражен у больных в менопаузе [27, 74]. Наилучшие результаты отмечены при опухолях, положительных по рецепторам эстрогенов [65, 66], а также у женщин старше 35 лет [65].

Особенностью лекарственной кастрации, достигнутой путем применения аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, является ее обратимость [65, 70]. После прекращения введения гозерелина менструации восстанавливаются через 1—2 мес. К положительным сторонам применения гозерелина относят отсутствие психической и физической травмы, связанной с хирургической кастрацией [27].

Необходимо также коротко остановиться на работах, посвященных применению других, в том числе совсем новых, препаратов для медикаментозного подавления функции яичников. Так, есть указания на возможность осуществления лекарственной кастрации путем введения кломифена и нафоксидина [53]. Эффективно снижает концентрацию циркулирующих в плазме эстрогенов ингибитор ароматазы летрозол (letrozole). При дозе 3 мг/кг его действие равноценно хирургической кастрации. Препарат проходит лабораторные испытания [69]. Также в стадии экспериментов на животных находится теоретически достаточно перспективная комбинация антиэстрогена *ICI 164384* с антипрогестероном анапристоном, которую в случае успеха планируется применять при РМЖ, положительном по обоим типам рецепторов [71]. И еще один совсем новый препарат — ворозол (vorozone), селективный ароматазный ингибитор, на биологических моделях подавляющий рост РМЖ так же эффективно, как и овариэктомия. Ворозол особенно привлекателен тем, что действует и в менопаузе, предупреждая трансформацию андрогена в

эстрон, не меняет концентрацию глюко- и минералокортикоидов и имеет пероральную форму приема с пропорциональной дозе фармакокинетикой [75].

Таким образом, в настоящее время в арсенале онкологов для лечения РМЖ существуют два давно применяющихся и хорошо разработанных метода кастрации — хирургический и лучевой, а также новый медикаментозный способ подавления функции яичников, причем каждый из них может использоваться как в качестве лечебного мероприятия при запущенном или прогрессирующем РМЖ, так и в профилактических целях на ранних стадиях заболевания. Для определения показаний к кастрации предлагалось учитывать стадию и форму роста РМЖ, возраст больных, состояние менструальной функции, ядерный пол опухоли (содержание в опухолевых клетках полового хроматина), тип реакции влагалищного мазка, уровень экскреции эстрогенов с мочой или показатели эстрогенов в сыворотке крови, патогенетическую форму РМЖ, а также уровень гормональных рецепторов в опухолевой ткани — в комплексе или по отдельности. Неоднозначен и подход к выбору способа кастрации: больше сторонников у овариэктомии, но окончательно не отказываются и от облучения яичников. Медикаментозная кастрация находится в стадии разработки, однако уже сейчас выделяется такая ее особенность, как обратимость.

Представленный обзор весьма противоречив. Однако при существующем положении вещей это неизбежно и лишний раз доказывает, что дальнейшая работа в направлении разработки показаний к кастрации при РМЖ вообще и предпочтительности метода ее выполнения в частности является полезной и перспективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аболытик С. А. //Вопр. онкол. — 1962. — Т. 8, № 4. — С. 97—106.
2. Александров Н. Н. //Там же. — 1977. — Т. 23, № 8. — С. 10—17.
3. Александров Н. Н. и др. Эндокринная хирургия в лечении запущенных форм и метастазов рака молочной железы: (Активное выявление ранних стадий опухолей яичников. Лечебные мероприятия при развитых и далеко зашедших формах рака молочной железы). — Л., 1975. — С. 57—59.
4. Аликишибеков М. М., Розин Д. Л., Авербух Р. И. //Труды Науч.-исслед. ин-та рентгенологии, радиологии и онкологии. Т. 8, ч. 1. — Баку, 1969. — С. 34—39.
5. Баженова А. П., Воскресенская Т. И. //Материалы научных работ по онкологии, ноябрь 1966 г. — М., 1966. — С. 91—94.
6. Баженова А. П., Островцев Л. Д., Хаханашвили Г. Н. Рак молочной железы. — М., 1985.
7. Бакулева Т. П. //Материалы научной конференции клиник Московского стоматологического института и городской клинической больницы № 50, сентябрь 1967 г. — М., 1967. — С. 100—102.
8. Барановский Г. И. //Вопросы онкологии. — Киев, 1969. — С. 11—13.
9. Барановский Г. И. //Вопр. онкол. — 1971. — Т. 17, № 12. — С. 77—80.
10. Березин С. А. и др. //Доктор Ландинг. — 1995. — № 6. — С. 67.
11. Биляшвили Г. В., Брейдзе В. Г. //Труды Научно-исследовательского института онкологии Министерства здравоохранения СССР. — Тбилиси, 1968. — Т. 5. — С. 33—37.
12. Биляшвили Г. В. и др. Сравнительная оценка эффективности методов рентгено- и хирургической кастрации в комплексном лечении рака молочной железы: (Актуальные вопросы онкологии и рентгенодиагностики. Т. 6). — Ташкент, 1974. — С. 192.

13. Богданова А. Г., Мезникова Н. Н. //Вопр. онкол. — 1979. — Т. 25, № 5. — С. 20—23.
14. Богданова Н. В. //Доктор Ландинг. — 1979. — № 6. — С. 64—66.
15. Брускин Я. М. Гормоно-химиотерапия рака молочной железы. — М., 1969.
16. Будевич Ю. Б., Ляхова Н. А., Раушенбах З. М. //Московская городская онкологическая конференция, 8-я. Материалы. — М., 1977. — С. 97—98.
17. Верховцева А. И. //Вопросы клинической онкологии и нейро-эндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Вып. 2. — Ростов-н/Д., 1971. — С. 34—36.
18. Вишишкова Е. Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения первично-операбельного рака молочной железы (по материалам Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР): Дис. д-ра мед. наук. — М., 1972.
19. Герасимов Б. А. //Луганская обл. науч.-практ. конф. рентгенологов и радиологов, декабрь 1966 г.: Тезисы докладов. — Луганск, 1966. — С. 59—62.
20. Горбунова В. А. //Мед. фарм. вестн. — 1996. — № 1. — С. 23—28.
21. Гормонотерапия злокачественных опухолей //Под ред. Н. И. Лазарева. — М., 1968.
22. Дильман В. М., Павлова М. В. //Совместная науч.-практ. конф. Института онкологии АМН СССР и городской онкологической больницы Ленгорздоровдела 2—4 декабря 1965 г.: Материалы. — Л., 1965. — С. 8—9.
23. Дрыжак В. И. //Клиническая онкология: республиканский межведомственный сборник. Вып. 11. — Киев, 1981—1991. — С. 6—9.
24. Дымарский Л. Ю. Рак молочной железы. — М., 1980.
25. Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л. Необходима ли профилактическая овариэктомия при операбельных формах рака молочной железы?: (Актуальные вопросы онкологии и рентгенодиагностики. Т. 6). — Ташкент, 1974. — С. 212—213.
26. Живецкий А. В. и др. //Врач. дело. — 1975. — № 9. — С. 99—101.
27. Кауфман М. и др. //J. clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7, N 8. — P. 1113—1119.
28. Клиническая онкология //Под ред. Н. Н. Блохина и Б. Е. Петрова. Т. 1. — М., 1971.
29. Котилашвили Г. С. и др. //Научная конф. молодых онкологов Грузии, 1-я. Материалы. — Тбилиси, 1973. — С. 74—75.
30. Корнеевский Л. И., Иценко М. П. //Клиническая онкология. Вып. 1. — Киев, 1965. — С. 104—110.
31. Крыгин Б. Т. //Здравоохр. Казахстана. — 1974. — № 2. — С. 67—69.
32. Курочкин Ю. Ф. //Вопросы теоретической и клинической медицины. — Запорожье, 1969. — С. 131—132.
33. Лечение рака молочной железы (метод. рекомендации). — Л., 1986.
34. Мезникова Н. Н., Есенкулова А. Е., Богданова А. Г. Клинические и эндокринологические обоснования дифференциального подхода к овариэктомии при раке молочной железы: (Активное выявление ранних стадий опухолей яичников). — Л., 1975. — С. 80—90.
35. Мезникова Н. Н. и др. Использование гормональных показателей для диагностики, прогнозирования и лечения рака молочной железы: (Состояние гормональных взаимоотношений в организме при опухолевом процессе). — М., 1978. — С. 24—26.
36. Наварина С. В. //Сборник науч. трудов Ленинградского ин-та усовершенствования врачей. Вып. 130. — 1975. — С. 30—31.
37. Наварина С. В. Оценка состояния яичников больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1979.
38. Наварина С. В., Демин В. Н., Шалыева Т. С. //Вопр. онкол. — 1977. — Т. 23, № 11. — С. 39—42.
39. Ниссен-Мейер Р. //Международный противораковый конгресс, 8-й: Труды. — Москва — Ленинград, 1963. — Т. 6. — С. 376—378.
40. Панков А. К. и др. //Вопросы клинической онкологии и нейро-эндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Вып. 2. — Ростов-н/Д., 1971. — С. 202—206.
41. Паптюшенко Т. А. и др. Роль гормональных воздействий в комплексном лечении больных раком молочной железы: (Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. Вып. 10). — Минск, 1981. — С. 97—98.
42. Петров Ю. В. Рак молочной железы (диагностика, клиника, лечение). — Л., 1964.
43. Пичушина Н. Я. //Экспер. онкол. — 1980. — Т. 2, № 2. — С. 68—71.
44. Полуэтов Ю. А. и др. //Мед. радиол. — 1970. — Т. 15, № 9. — С. 40—43.
45. Придлите Н. Ю. //Конференция онкологов Эстонской ССР, Литовской ССР и Латвийской ССР, 3-я: Материалы. — Рига, 1971. — С. 196—197.
46. Розенбах В. П. //Ученые Рижского медицинского института — практике здравоохранения. — Рига, 1966. — С. 107—108.
47. Семизлазов В. Ф. //Хирургия. — 1980. — № 12. — С. 27—31.
48. Семизлазов В. Ф. и др. //Вестн. хир. — 1987. — Т. 138, № 1. — С. 47—50.
49. Сидоренко Л. Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. — Л., 1986.
50. Сидоренко Л. Н. и др. Овариэктомия как составная часть комплексного лечения первично запущенного рака молочной железы: (Активное выявление ранних стадий опухолей яичников). — Л., 1975.
51. Сидоренко Л. Н., Шалыева Т. С., Наварина С. В. //Сборник науч. трудов Ленинградского ин-та усовершенствования врачей. — 1977. — Вып. 139. — С. 28—31.
52. Тарутин В. И., Дюбоко Н. Я., Федорова Л. В. //Всесоюзный симпозиум «Системный патогенетический подход к профилактике, ранней диагностике и лечению гормонозависимых опухолей у женщин»: Тезисы докладов — Л., 1988. — С. 58.
53. Трапезников Н. Н., Летягин В. П., Алиев Д. А. Лечение опухолей молочной железы. — М., 1989.
54. Файнгерш Б. И., Есаян С. А. //Съезд онкологов УССР, 5-й. — Запорожье, 1975. — С. 72—73.
55. Федорова Л. В., Тарутин В. И., Дюбоко Н. Я. //Клин. онкол. — 1990. — № 10. — С. 97—100.
56. Холдин С. А., Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л. //Хирургия. — 1974. — № 1. — С. 11—17.
57. Шалыева Т. С., Сидоренко Л. Н., Столяров В. И. //Челябинская обл. онкологическая конф. 27—29 мая 1968 г.: Тезисы докладов. — Челябинск, 1968. — С. 39.
58. Янушкевич В. Ю. //Конференция онкологов Эстонской ССР, Литовской ССР и Латвийской ССР, 3-я: Материалы. — Рига, 1971. — С. 196—197.
59. Bagetta E. et al. //Oncology. — 1994. — Vol. 51, N 3. — P. 262—269.
60. Bagetta E. et al. //Tumori. — 1994. — Vol. 80, N 1. — P. 28—32.
61. Blamey R. W., Kolvenbag G. J. //International Association for Breast Cancer Research, Biennial meeting: Meeting abstract. April 25—28. — Calga, 1993.
62. Boccardo F. et al. //Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5, N 4. — P. 337—342.
63. Conte Charles C. et al. //Cancer. — 1989. — Vol. 64, N 1. — P. 150—153.
64. Czuh M. et al. //Gynecol. Pol. — 1993. — Vol. 64, N 3. — P. 149—153.
65. Davidson N. E. //Monogr. natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 16. — P. 95—99.
66. Dixon A. R. et al. //Brit. J. Cancer. — 1990. — Vol. 62, N 5. — P. 868—870.
67. Emons G., Schally A. V. //Hum. Reprod. — 1994. — Vol. 9, N 7. — P. 1364—1379.
68. Fisher B. //Cancer. — 1971. — Vol. 28, N 6. — P. 1654—1658.
69. Lang M. et al. //Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. — 1994. — Vol. 35. — P. A1532.
70. Neskovic-Konstantinovic Z., Radulovic S., Vuletic L. //Spr. Arh. Celok. Lek. — 1993. — Vol. 121, N 1—2. — P. 33—35.
71. Nishino Y., Schneider M. R., Michna H. //J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 120, N 5. — P. 298—302.
72. Osborn C. K. //Cancer. — 1994. — Vol. 74, N 3, Suppl. — P. 1135—1138.
73. Rubens R. D. //Radiother. Oncol. — 1985. — N 4. — P. 105—110.
74. Sismondi P. et al. //Drugs. exp. Clin. Res. — 1990. — Vol. 16, Suppl. — P. 49—58.
75. Wouters W., Snoeck E., De Coster R. //Breast Cancer Res. Treat. — 1994. — Vol. 30, N 1. — P. 89—94.