

В.И. Тарутинов

О.Ф. Лигирда

И.В. Досенко

Л.В. Федорова

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: ФАРЕСТОН, тамоксифен, дисгормональные гиперплазии, рак молочной железы, гормональный гомеостаз, результаты лечения.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРЕСТОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Применение тамоксифена при раке молочной железы улучшает результаты лечения, но отмечены случаи развития рака печени и эндометрия. При использовании ФАРЕСТОНА подобных случаев не наблюдалось. Для установления причины такого различия и возможности использования ФАРЕСТОНА при лечении дисгормональных гиперплазий изучали влияние тамоксифена и ФАРЕСТОНА на гормональный гомеостаз (определяли уровни эстрадиола, прогестерона, пролактина, ФСГ) у больных раком молочной железы и при дисгормональных гиперплазиях. Выявлено, что использование тамоксифена вызывает более неблагоприятные изменения уровней гормонов по сравнению с ФАРЕСТОНОМ. Это позволяет рекомендовать использование ФАРЕСТОНА (в отличие от тамоксифена) для лечения не только больных раком молочной железы, но и пациенток с дисгормональными гиперплазиями молочной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Гормонотерапия больных раком и предраком молочной железы предполагает использование антиэстрогенов нестероидной структуры. Препараты этой группы блокируют рецепторы эстрогенов, препятствуя таким образом пролиферативному эффекту последних. Первым из таких препаратов был тамоксифен. Со временем появились данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений, которые свидетельствовали, что наряду с противоопухолевым эффектом тамоксифен может оказывать канцерогенное (вызывает развитие опухоли печени и эндометрия) и гепатотоксическое действие [1–5]. Отрицательные эффекты тамоксифена связывают с альфа-оксидацией препарата в печени с образованием аддуктов ДНК, в частности 4-гидрокси-тамоксифена [6]. При этом не учитывают, что блокирование одного из звеньев сложного гормонального гомеостаза, а именно рецепторов эстрогенов, вызывает существенную перестройку в эндокринной системе [7].

Для предотвращения канцерогенных побочных эффектов антиэстрогенной терапии тамоксифеном созданы новые препараты, в частности — торемифен (ФАРЕСТОН) производства компании «Ogion Pharma», Финляндия. Согласно экспериментальным и клиническим данным, препарат обладает рядом преимуществ. Во-первых, благодаря «укреплению» молекулы тамоксифена путем присоединения атома хлора достигается повышение устойчивости препарата к метаболическим нарушениям (в том числе к оксидации) в организме. При применении ФАРЕСТОНА не отмечен канцерогенный

и гепатотоксический эффект, препарат оказывал положительное воздействие даже при рецептор-эстроген-отрицательных опухолях. В то же время зафиксированы единичные факты прогрессирования опухолевого процесса на фоне длительного приема ФАРЕСТОНА при гормональнозависимых опухолях, к которым относится и рак молочной железы (РМЖ) [8, 9]. Следовательно, при оценке механизмов действия и эффективности использования блокаторов рецепторов эстрогенов следует учитывать не только способность таких препаратов связываться со специфическими рецепторами, их устойчивость в организме, но и возможность существенно влиять на гормональный гомеостаз.

Целью работы явилось изучение влияния тамоксифена и торемифена (ФАРЕСТОНА) на гормональный гомеостаз у больных РМЖ и пациенток с дисгормональными гиперплазиями молочной железы (ДГМЖ) в различные сроки лечения, а также оценка непосредственных и отдаленных результатов терапии.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 640 больных (средний возраст — $56,4 \pm 4,5$ года) РМЖ II–III стадии и 45 больных с ДГМЖ (мастопатиями). У всех больных РМЖ отмечено состояние менопаузы. Лечение пациенток с РМЖ включало проведение радикальных операций (мастэктомия по Холстеду или Пейти, квадрантэктомия с лимфаденэктомией) с последующими курсами адъювантной полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил) и назначением блокаторов рецепторов эс-

трогенов в течение 2 лет. У 64 больных в первые 6 мес лечения антиэстрогенами определяли уровни эстрогенов (Э), прогестерона (Пг), пролактина (Пл) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), 30 из них назначали ФАРЕСТОН в дозе 30 мг 1 раз в сутки, 34 — тамоксифен по 10 мг 2 раза в сутки. У всех пациенток изучали клинические параметры переносимости препаратов и оценивали побочные явления по шкале, разработанной экспертами ВОЗ, анализировали отдаленные результаты лечения. Уровни гормонов в сыворотке крови больных определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов фирм «Минск» (Беларусь) и «ИммуноТех» (Чехия). Гормональные исследования проводили до начала и через 3 и 6 мес приема антиэстрогенных препаратов.

ФАРЕСТОН также использовали для лечения 45 больных с ДГМЖ. Препарат назначали по 30 мг в сутки в течение 3 мес с перерывом 1 мес в середине курса. Средний возраст пациенток — $43,5 \pm 9,1$ года. Забор проб крови для определения гормонов проводили на 12–14-е сутки после окончания менструации.

Цифровые данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения содержания гормонов в сыворотке крови больных РМЖ на этапах лечения антиэстрогенами представлены в табл. 1.

При приеме тамоксифена отмечены стабильная тенденция к повышению уровня Э через 3 и 6 мес при практически неизменных уровнях Пг, тенденции к снижению уровня Пл и повышению содержания ФСГ через 3 мес со снижением его уровня через 6 мес.

Таким образом, использование тамоксифена и ФАРЕСТОНА в адъювантном режиме у больных РМЖ в течение 6 мес без перерыва вызывает существенные нарушения гормонального гомеостаза, но при приеме ФАРЕСТОНА эти нарушения патогенетически более благоприятны, поскольку повышение содержания Пг отмечено у большего числа пациенток (70%) и, что особенно важно, достоверно снижается уровень ФСГ ($p < 0,05$).

Данные клинических исследований переносимости ФАРЕСТОНА в сравнении с тамоксифеном представлены в табл. 2.

При приеме тамоксифена и ФАРЕСТОНА достоверно значимых отличий в характере осложнений не выявлено, но при использовании последнего обращает на себя внимание тенденция к уменьшению числа осложнений со стороны пищеварительного тракта, а также, что особенно важно, — к снижению частоты случаев прогрессирования заболевания.

Выявленное положительное влияние ФАРЕСТОНА на гормональный гомеостаз побудило нас рассмотреть возможность его использования при ДГМЖ у пациенток с повышенным эстрогенным фоном.

Учитывая волнообразные изменения уровней гормонов в сыворотке крови при использовании ФАРЕСТОНА, препарат назначали в следующем режиме: в течение 1 мес в дозе 30 мг в сутки, затем — перерыв в течение 1 мес и повторный месячный курс лечения в той же дозе. Результаты анализа содержания некоторых гормонов в сыворотке крови этих больных представлены в табл. 3.

Прием ФАРЕСТОНА в указанном режиме оказался эффективным у 28 (80%) больных. Отмечено

Таблица 1

Динамика содержания гормонов в сыворотке крови больных РМЖ на фоне приема ФАРЕСТОНА и тамоксифена

Препарат	Гормон	Норма	Содержание в сыворотке крови			P_{0-3}	P_{0-6}
			до приема препаратов	через 3 мес	через 6 мес		
ФАРЕСТОН (n=30)	Э, нмоль/л	$0,32 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,04$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Пг, нмоль/л	$18,7 \pm 5,50$	$1,20 \pm 0,25$	$2,20 \pm 0,19$	$1,80 \pm 0,40$	$< 0,05$	$> 0,05$
	Пл, мкМЕ/мл	$283 \pm 88,0$	$592 \pm 139,8$	$430 \pm 92,0$	$410 \pm 81,0$	$> 0,05$	$> 0,05$
	ФСГ, мкМЕ/мл	$3,3 \pm 0,7$	$65,1 \pm 9,7$	$73 \pm 1,1$	$15,6 \pm 8,3$	$> 0,05$	$< 0,05$
Тамоксифен (n=34)	Э, нмоль/л	$0,32 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,07$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Пг, нмоль/л	$18,7 \pm 5,50$	$0,80 \pm 0,20$	$0,95 \pm 0,28$	$0,85 \pm 0,30$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Пл, мкМЕ/мл	$283 \pm 88,0$	$498 \pm 51,0$	$390 \pm 48,0$	$290 \pm 60,0$	$> 0,05$	$< 0,05$
	ФСГ, мкМЕ/мл	$3,3 \pm 0,7$	$68,2 \pm 11,2$	$80,1 \pm 13,4$	$40,3 \pm 10,5$	$> 0,05$	$> 0,05$

P_{0-3} — достоверность различий между показателями до приема препаратов и через 3 мес; P_{0-6} — через 6 мес от начала приема.

При приеме ФАРЕСТОНА выявлена аналогичная направленность динамики содержания гормонов в сыворотке крови больных, но колебания уровней Э и Пл выражены в меньшей степени, содержание Пг повышается, а ФСГ — существенно снижается (почти в 4 раза). Индивидуальный анализ показал, что при приеме тамоксифена уровень Э в сыворотке крови повышался в 3–4 раза у 77% больных, а тенденция к снижению уровня Пг и Пл выявлена только у половины больных. При приеме ФАРЕСТОНА повышение уровня Э (в 1,5–2 раза) сопровождалось повышением содержания Пг в сыворотке крови у 70% больных с сохраняющейся тенденцией к снижению уровня Пл.

Таблица 2

Осложнения, наблюдаемые при приеме ФАРЕСТОНА и тамоксифена

Осложнения	Тамоксифен (n=215)		ФАРЕСТОН (n=425)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Приливы крови к лицу	59	28	123	29
Сухость слизистой оболочки влагалища	30	14	51	12
Маточные кровотечения	6	3	13	3
Тошнота	34	16	47	11
Рвота	6	3	9	2
Диспепсические расстройства	38	18	64	15
Головокружение	19	9	22	5
Тромбозмболии (тромбофлебиты)	4	2	0	0
Сердечно-сосудистые осложнения	2	1	4	1
Нарушение зрения	3	1	4	1
Прогрессирование заболевания	23	11	30	7

Изменения содержания гормонов в сыворотке крови больных с ДГМЖ при лечении ФАРЕСТОНОМ (n=45)

Гормон	Содержание в сыворотке крови				p ₀₋₂	p ₂₋₃
	до приема препарата	через 1 мес	через 2 мес (перерыв)	через 3 мес		
Э, нмоль/л	0,33 ± 0,04	1,10 ± 0,08	1,65 ± 0,30	0,49 ± 0,27	< 0,05	< 0,05
Пг, нмоль/л	21,4 ± 1,3	17,3 ± 4,7	39,1 ± 16,5	26,2 ± 3,1	> 0,05	> 0,05
Пл, мкМЕ/мл	489,1 ± 13,3	491,9 ± 32,6	392,5 ± 92,5	493,3 ± 27,7	> 0,05	> 0,05
ФСГ, мкМЕ/мл	12,3 ± 0,18	14,2 ± 2,3	11,5 ± 2,0	15,35 ± 3,1	> 0,05	> 0,05

p₀₋₂ — достоверность различий между показателями до приема препаратов и через 2 мес; p₂₋₃ — через 2 и 3 мес от начала приема.

уменьшение (вплоть до исчезновения) выраженности боли, молочные железы становились мягче, эластичней, исчезало нагрубание, фиброзно-кистозные компоненты уменьшались. Как видно из данных табл. 3, при приеме ФАРЕСТОНА происходит повышение уровня Э в сыворотке крови больных даже во время перерыва, и только в конце 3-го месяца наблюдается возвращение практически к исходному уровню. Это происходит на фоне клинического улучшения, что отчасти объяснимо одновременной (через 2 мес) тенденцией к повышению уровня Пг и к снижению — Пл. После 3-го месяца лечения при прекращении приема ФАРЕСТОНА состояние больных может ухудшиться, что, вероятно, объясняется тенденцией к повышению уровня ФСГ. Повышенная концентрация ФСГ в сыворотке крови приводит к увеличению выработки Э и снижению содержания Пг, что обуславливает возврат к исходному патологическому состоянию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ФАРЕСТОН следует использовать в схемах комплексного стабилизирующего лечения РМЖ на протяжении длительного времени. Применение ФАРЕСТОНА при ДГМЖ требует дальнейшего изучения, поскольку полученные клинические результаты не всегда однозначны.

ВЫВОДЫ

1. Прием ФАРЕСТОНА и тамоксифена в качестве адъювантной гормонотерапии у больных РМЖ II–III стадии сопровождается повышением уровня эстрогенов в сыворотке крови больных, но при назначении ФАРЕСТОНА степень повышения несколько меньше и сопровождается повышением содержания прогестерона, что патогенетически более благоприятно для больных РМЖ.

2. Применение ФАРЕСТОНА при ДГМЖ с гиперэстрогенизацией оказывает положительный клинический эффект у 80% больных, что сопровождается положительными изменениями в гормональном гомеостазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams GM. Definition of a human cancer hazard. In: Nongenotoxic mechanisms in carcinogenesis. Banbury report 25, Cold Spring Harbor Laboratory. New York, 1987: 367.

2. Williams GM, Gatopoulos MJ, Karlsson S. Initiating activity of the anti-estrogen tamoxifen, but not toremifene in rat liver. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2247–53.

3. Decensi A, Fontana V, Bruno S, et al. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 434–40.

4. Fisher B. Commentary on endometrial cancer deaths in tamoxifen — treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1027–39.

5. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485–90.

6. Potter GA, McCaque R, Jarman M. A mechanistic hypothesis for DNA, adduct formation by tamoxifen following hepatic oxidative metabolism. *Carcinogenesis* 1994; 15: 439–42.

7. Tarutinov VI, Dotsenko IV. Fareston and endocrine homeostasis for treatment of breast cancer. In: *Cancer Res, Abstr. 6-th Congress on Senology. Alexandropolis, 1997: 58.*

8. Kangas L. Pharmacology of toremifene In: *Fareston. Adding safety to antiestrogen therapy. Abstr. Sympos. Amsterdam, 1994: 4–5.*

9. Modig H. Overview of clinical studies on toremifene. In: *Fareston. Adding safety to antiestrogen therapy. Abstr. Sympos. Amsterdam, 1994: 8–9.*

EXPERIENCE OF THE USE OF FARESTON IN THE TREATMENT OF CANCER AND PRE-CANCER DISEASES OF THE BREAST

V.I. Tarutinov, O.F. Ligirda,
I.V. Dosenko, L.V. Fedorova

Summary. Administration of tamoxifen improves the outcomes of breast cancer treatment but is in some cases accompanied by carcinomas of the liver or endometrium. When FARESTON is applied, no such occurrences were observed. In order to reveal the cause for this difference and possibilities of using FARESTON in the treatment of dyshormonal hyperplasias, the influence of tamoxifen and FARESTON was studied on the hormonal homeostasis (levels of estradiol, progesterone, prolactin, and follicle-stimulating hormone) in patients with breast cancer and dyshormonal hyperplasias. It was found that tamoxifen causes more unfavorable changes in the hormones' levels relative to FARESTON. Based on this finding, FARESTON, unlike tamoxifen, may be recommended in treating patients not only with breast cancer but also with dyshormonal hyperplasias of the breast.

Key Words: FARESTON, tamoxifen, dyshormonal hyperplasias, breast cancer, hormonal homeostasis, outcomes of treatment.