

В.И. Тарутинов  
Л.Ю. Ковалева

## ГОРМОНТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормональный гомеостаз, гормональная терапия, торемифен (Фарестон).

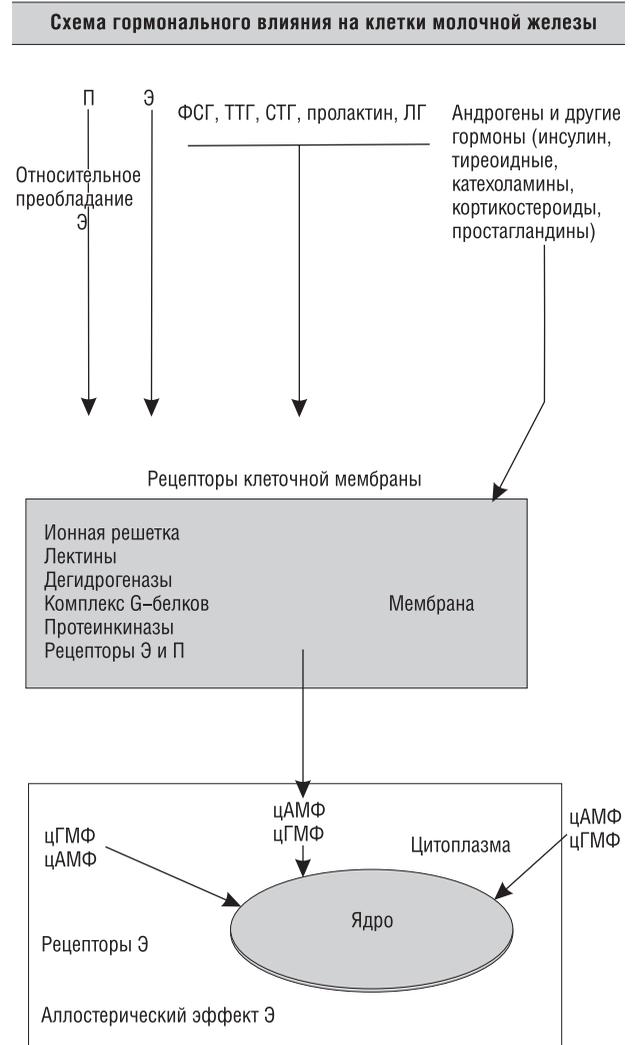
**Резюме.** На основании данных литературы и результатов собственных исследований обоснована целесообразность проведения полигормонотерапии при лечении больных раком молочной железы. Показана эффективность применения торемифена (Фарестона) вне зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли.

Рак молочной железы (РМЖ) — гормонообусловленный и гормоночувствительный процесс, важным звеном патогенетического лечения при котором является коррекция гормонального гомеостаза (гормонотерапия (ГТ)), направленная на подавление влияния эстрогенов (Э). Согласно современным представлениям о патогенезе РМЖ, у всех больных целесообразно проводить гормонокоррекцию в составе комплексного лечения. Нередко решающими при выборе схем и средств ГТ являются только результаты определения рецепторов Э и прогестерона (П). При этом не используют другие тесты по оценке гормоночувствительности (или игнорируют их результаты, которые нередко не совпадают с данными определения рецепторного статуса). В частности, гормоночувствительность РМЖ может зависеть от амплификации *c-erbB2* онкогена, диплоидности клеток с высокой фракцией S-фазы, фенотипа организма и др. [1]. Кроме того, в настоящее время выявлено около 10 рецепторов Э и П, а определяют чаще всего 1–2 рецептора. Эстрогенный алгоритм патогенеза предрака и РМЖ определяется многоступенчатой системой с хорошо развитыми компенсаторными механизмами, в которую входят: кора головного мозга, где образуются катехолэстрогены; гипоталамус — гипофиз, где образуются тропные гормоны (особенно важно сочетанное влияние фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и Э: без ФСГ последние не стимулируют образование опухоли [2]); вегетативная нервная система (симпато-адреналовая стимуляция яичников); система транспортного связывания гормонов с образованием резерва Э [1]. Наиболее важным является звено «тканевого эффекта», где Э имеют несколько путей воздействия на клетку (схема).

Целесообразно подчеркнуть следующие факты: как на поверхностной мембране, так и в ядре клетки содержится около 10 форм рецепторов гормонов; свой эффект, помимо рецепторов, Э осуществляют через серию посредников и разными путями (основными из них являются цАМФ, ионная решетка с последующим аллосте-

рическим связыванием) [3]; как указывали выше, свой эффект Э проявляют в сочетании с другими гормонами, в частности с ФСГ. Это необходимо учитывать в планировании ГТ и формировании алгоритма полигормонотерапии (ПГТ), где фигурировали бы препараты, работающие независимо от наличия рецепторов.

Схема



Выключение того или иного звена гормональной регуляции сопровождается ремиссией. Однако со временем благодаря широким компен-

саторным возможностям организма вновь возобновляются эффекты, на угнетение которых направлен тот или иной метод ГТ, что может обусловить рецидив заболевания [2]. Например, после удаления яичников Э начинают усиленно вырабатываться надпочечниками; удаление надпочечников стимулирует выработку Э жировой клетчаткой и мышцами. Реализуется принцип отрицательной обратной связи: гипофиз, не получая сигналов с периферии, усиливает выделение тропных гормонов, которые «ищут» ткань, где можно возобновить выработку Э. Согласно клиническим данным [4], эффективность использования лишь одного метода ГТ не превышает 36% (табл. 1). Исходя из изложенного, необходимо воздействовать одновременно на несколько этиопатогенетических звеньев развития РМЖ с учетом индивидуального комплекса нарушений гормонального гомеостаза. В настоящее время начаты работы по разработке ПГТ, но пока без индивидуального подхода [5].

Таблица 1  
Эффективность различных методов ГТ [4]

Вид лечения	Число больных	Эффективность, %
Овариозктомия	1674	33
Адреналэктомия	3738	32
Гипофизэктомия	1174	36
Аминоглутетемид	1153	31
Э	1683	26
Прогестины	1746	29
Андрогены	2250	21
Глюкокортикоиды	756	25
Тамоксифен	1269	32

Следует также учитывать, что экспрессия рецепторов в опухоли изначально мозаична и отсутствие рецепторов Э/П в данном участке не означает, что в рядом лежащем участке их нет также [6, 7]. Кроме того, лечение ориентируется на уровень рецепторов удаляемой опухоли («удаленный рецепторный статус»), а рецепторный статус метастазов, от которых погибает организм, как правило, отличается от первичного. Рецепторный статус изменяется при проведении противоопухолевого лечения, в течение менструального цикла, под влиянием изменений уровней Э, П, пролактина, ФСГ, ЛГ, ТТГ и других гормонов. Ориентация только на рецепторный статус — весьма упрощенный подход к критериям назначения ГТ. Определение рецепторов имеет существенное, но не основное значение для прогноза заболевания, тем более для планирования лечения.

Напомним, что прогностические факторы — это клинические, патологоанатомические и биологические особенности опухоли, индивидуальные особенности организма, соотношение которых определяет исход заболевания, то есть выживаемость и вероятность возникновения рецидива у пациента при отсутствии лечения [8].

Первым препаратом для ГТ у больных с РМЖ, улучшившим результаты лечения, был тамоксифен [5, 9]. Результаты его применения со временем показали необходимость более глубоко-

го и широкого осмысления проблемы разработки новых гормональных препаратов и подходов к лечению при РМЖ. На первых этапах применения тамоксифена показано, что прием в суточной дозе 20 мг обеспечивает безрецидивное течение после мастэктомии у 90% пациентов в течение 2 лет. Назначение его пациенткам в пременопаузальный период не улучшило результаты их лечения независимо от рецепторного статуса, кроме того, оказалось, что тамоксифен в определенной степени проявляет эстрогенную активность — соотношение его агонистической и антагонистической активности равно 45 : 55. Показано [10], что существует первичная резистентность к тамоксифену даже при РЭ+-положительных опухолях. Возможно, это связано с приобретением (или усилением) тамоксифеном свойств агониста Э и стимуляцией пролиферации. Кроме того, рецепторы Э могут мутировать; существуют рецепторы Э-альфа, Э-бета, большое количество их коактиваторов и корепрессоров. Получены многочисленные данные о канцерогенных свойствах тамоксифена. В Сент-Галленовском консенсусе и рекомендациях по лечению онкологических заболеваний (NCI, США) указано, что он обладает генотоксическими и канцерогенными свойствами, которые обусловлены гидрооксидацией, повреждением хромосом, появлением свободных перекисных радикалов [11, 12]. Возрастает риск рака желудочно-кишечного тракта [13], рака эндометрия [14, 15, 16], гепатоцеллюлярной карциномы [17], тромбэмболии [5].

С целью предотвращения побочных эффектов тамоксифена финской компанией «Ogion Corporation» был создан новый антиэстрогенный препарат — Торемифен (Фарестон). Согласно экспериментальным и клиническим данным он имеет ряд преимуществ. Во-первых, благодаря «укреплению» формулы тамоксифена присоединением атома хлора достигается большая устойчивость молекулярной структуры препарата к метаболическим перестройкам (в том числе оксидации) в организме. При применении Фарестона не отмечены онкогенный и генотоксический эффекты, препарат положительно воздействовал даже при РЭ-отрицательных опухолях (табл. 2).

Таблица 2  
5-летняя выживаемость пациенток с РМЖ при 5-летнем приеме Фарестона

Количество больных	Рецептурный статус	5-летняя выживаемость, %
31	РЭ-	46
25	РЭ+	54
156	Неизвестный	49

Основой лучшего эффекта лечения при приеме Фарестона являются особенности его влияния на гормональный статус на этапах терапии. Приводим наши данные сравнительного исследования содержания гормонов в сы-

воротке крови больных с РМЖ при приеме тамоксифена и торемифена (табл. 3). Первично эти данные опубликованы ранее [18].

Из данных, приведенных в таблице, видно, что при приеме тамоксифена определяют повышение уровня Э через 3 и 6 мес (в 3 раза) при практически не изменяемых уровнях П, тенденцию к снижению уровня пролактина и нарастанию уровня ФСГ — через 3 мес, со снижением его уровня — через 6 мес. При приеме Фарестона отмечается только тенденция в направленности гормональных изменений, подобная тамоксифену, однако повышение Э отмечается в меньшей степени и, что особенно важно, устанавливают существенное снижение уровня ФСГ (почти в 4 раза) и повышение уровня П. Таким образом, прием тамоксифена и Фарестона в адъювантном режиме у больных РМЖ в течение 6 мес без перерыва вызывает заметные сдвиги в гормональном балансе.

Но при приеме Фарестона эти сдвиги патогенетически значительно более благоприятны: отмечают тенденцию к снижению уровня пролактина, повышению содержания П и, что особенно важно, к большему снижению уровня ФСГ (напомним, что РМЖ не вызывается Э без наличия ФСГ!). Наши данные совпадают с данными других авторов о меньшей канцерогенности Фарестона, более низкой его токсичности [17, 19, 20].

Таблица 3

Влияние Фарестона и тамоксифена на уровень гормонов [18]

Препарат	Гормон	До приема препаратов	Через 3 мес	Через 6 мес	P <sub>1</sub> *	P <sub>2</sub> *
Фарестон (n = 30)	Э, нмоль/л	0,08 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,2 ± 0,02	> 0,05	> 0,05
	П, нмоль/л	1,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,4	< 0,05	> 0,05
	Пролактин, мкМЕ/мл	592,0 ± 139,8	430,0 ± 92,0	410,0 ± 81,0	> 0,05	> 0,05
	ФСГ, мкМЕ/мл	65,1 ± 9,7	73,0 ± 1,1	15,6 ± 8,3	> 0,05	< 0,05
Тамоксифен (n = 34)	Э, нмоль/л	0,07 ± 0,01	0,12 ± 0,05	0,21 ± 0,07	> 0,05	> 0,05
	П, нмоль/л	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	> 0,05	> 0,05
	Пролактин, мкМЕ/мл	498,0 ± 51,0	390,0 ± 48,0	290,0 ± 60,0	> 0,05	< 0,05
	ФСГ, мкМЕ/мл	68,2 ± 11,2	80,1 ± 13,4	40,3 ± 10,5	> 0,05	> 0,05

\* Достоверность изменения уровня гормонов: p<sub>1</sub> — через 3 мес, p<sub>2</sub> — через 6 мес.

Приведем данные еще одного собственного исследования, в котором использовали принцип полигормональной коррекции с учетом патогенетической формы заболевания у больных с распространенными формами РМЖ. В нем приняли участие 45 пациенток, из которых у 7 диагностировали внутрикожные метастазы, у 2 — метастазы в надключичных лимфоузлах, у 1 — в легких, у остальных — первичная опухоль T2-3 N1-2 M0, но с серьезными сопутствующими заболеваниями. Из-за тяжести сопутствующих заболеваний, возраста

и других осложняющих факторов комплексное лечение не могло быть выполнено в полном объеме. У 23 больных при инволютивной патогенетической форме применяли сочетание Фарестона и летроззола. У 22 при надпочечниковой и яичниковой патогенетических формах — трипторелина или гозерелина и анастрозола. У 17 больных опухолевые очаги уменьшились более чем на 50%, у остальных — менее 50% или отмечали стабилизацию, при этом эффективность Фарестона в сочетании с летрозолом определяли при любом рецепторном статусе. Длительность наблюдений 12–24 мес. Лечение сопровождалось снижением уровня Э и, особенно, ФСГ (в 4 раза).

## ВЫВОДЫ

1. Рецепторы Э являются лишь одним из многих прогностических факторов, результаты их определения не могут служить однозначным критерием назначения/не назначения ГТ. Последнюю необходимо формировать на основе клинико-молекулярного профиля гормонального гомеостаза.

2. Акцентирование внимания в адъювантной терапии на рецепторы гормонов, определенные в удаленной опухоли, с позиций нейроэндокринной системы и учета роли организма, не является адекватным.

3. Патогенетическая гормональная коррекция при РМЖ должна назначаться всем больным со дня постановки диагноза. Предпочтение следует отдавать ПГТ (по аналогии с полихимиотерапией), учитывая патогенетическую форму заболевания.

4. Следует назначать более безопасные (особенно в плане канцерогенного действия) препараты, в частности Фарестон, результаты применения которого продемонстрировали клиническую эффективность, не зависящую от экспрессии в опухоли рецепторов Э.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тарутинов ВИ. Вопросы и перспективы гормонотерапии больных раком молочной железы. Онкология 2005; 7 (2): 121–24.
2. Лазарев НИ, Шароухова КС, Гончарова МГ и др. Механизмы противоопухолевого действия гормонов. М: Медицина, 1974. 168 с.
3. Дрижак ВІ. Гормони і рак молочної залози. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 173 с.
4. Mouridsen H, Gerchanovich M, Jan Sun, et al. Superior efficacy of letrozole (Femara) versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase 3 study of the international Letrozole Breast cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19 (10): 2596–606.
5. Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Клецель АЕ. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб, 2006. 350 с.
6. Bonadonna G, Hortobagyi G, Gianni M. Breast cancer (sec ed). London: M Dunitz, 2001. 342 p.
7. Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS, et al. Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. Cancer 1996; 77 (4): 683–90.

8. **Пожарисский КМ.** Прогностические и предсказывающие гистохимические критерии в онкологии. *Арх патол* 2000; (3): 193–214.

9. **Тюлядин СА, Моисеенко В.** Практическая онкология: Избранные лекции / часть 1. Рак молочной железы. СПб, Центр ТОММ, 2004; 13–148.

10. **Baum M.** Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Endocrine — Related Cancer* 1999; **6**: 231–4.

11. **Мянгила Е.** Токсикологическая характеристика и канцерогенные свойства Фарестона и тамоксифена. Сбор докл симпоз «Фарестон — новые перспективы антиэстрогенной терапии», М, 1997: 37–9.

12. **Styles J, Davies A, Lim CK, et al.** Genotoxicity of tamoxifen, tamoxifen epoxide and toremifene in human lymphoblastoid cells containing human cytochrome. *Carcinogenesis* 1994; **15**: 5–9.

13. **Rutqvist LE, Johanson H, Signomklao, et al.** Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *JNCI*, 1995, **87** (9): 645–51.

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

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

16. **Leeuwen FE, Benraadt I, Coebergh IW, et al.** Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; **343**: 448–52.

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

18. **Тарутинов ВИ, Лигирда ОФ, Досенко ИВ, Федорова ЛВ.** Опыт использования Фарестона для лече-

ния больных раком и предопухолевыми заболеваниями молочной железы. *Онкология* 2001; **3** (1): 51–4.

19. **Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al.** Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; **13** (10): 2556–66.

20. **Neri R, Ellmen J, Garden M, et al.** Toremifene. *Exp Opin Invest. Drugs* 1996; **6** (5): 627–35.

## BREAST CANCER HORMONOTHERAPY: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

*V.I. Tarutinov, L.Yu. Kovaleva*

**Summary.** *Based on literature and own findings, the advisability of polyhormonotherapy in breast cancer is substantiated. Efficacy of toremifene (Fareston) use independent from expression of estrogen receptors in a tumor, has been shown.*

**Key words:** breast cancer, hormonal homeostasis, hormone therapy, toremifene (Fareston).

### Адрес для переписки:

Тарутинов В.И.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,

онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины