

**Б.Т. Білинський***Львівський державний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького***Ключові слова:***антиестрогенна терапія, рак  
молочної залози.*

## АНТИЕСТРОГЕННА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ТЕОРЕТИЧНІ І КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

**Резюме.** *Наведено дані літератури щодо антиестрогенної терапії хворих на рак молочної залози (РМЗ), які проаналізовано на основі власного досвіду. Показано, що впровадження в практику антиестрогенів тамоксифену (ТАМ) і тореміфену (Фарестон) суттєво змінило тактику гормонотерапії (ГТ) при РМЗ. Фарестон є антиестрогеном II покоління і, зберігаючи позитивні властивості ТАМ — антиестрогену I покоління, є більше безпечним щодо канцерогенної і побічної дії.*

Гормонотерапія (ГТ) є одним із методів лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) поряд з хірургічним, променевим, хімотерапевтичним та імунологічним. Проте застосування при РМЗ гормонів не є самостійним методом, а лише доповнює інші. Розглядаючи питання лікування хворих на РМЗ гормонами, слід розрізнити гормонозумовленість, гормоноактивність і гормонозалежність пухлини. РМЗ належить до гормонозумовлених пухлин, оскільки в основі його патогенезу лежить порушення гормональної рівноваги в організмі, а саме порушення функції гіпофіза, надниркових залоз, щитовидної залози і особливо яєчників [1]. Основними гормональними факторами, що регулюють ріст РМЗ, вважаються гіпоталамічні олігопептиди (рилізінг-фактори), які звільняють ФСГ, ЛГ, і лактотропні (мамотропні) гормони передньої частки гіпофіза, гормони яєчників (естрол, естріол, естрадіол), естрогени і андрогени, що продукують надниркові залози, гормон щитовидної залози — тироксин, а також неповноцінні гонадотропіни; неklasичні стероїди [2, 3]. Гормоноактивність РМЗ слабо виражена і його ендокринний вплив на організм мінімальний.

Виникнення пухлин під впливом гормонів не обов'язково означає їхню гормонозалежність. Гормонозалежними вважають такі пухлини, для розвитку яких необхідний певний гормональний вплив. Щодо РМЗ, то його безперервний ріст залежить від присутності естрогенів у кровообігу. Так, прогноз хворих погіршується у період вагітності і стає сприятливішим після кастрації [4]. Тільки в 35% випадків РМЗ у жінок дітородного віку гормонозалежний, точніше, естрогенозалежний.

Найчастіше ГТ застосовують при дисемінованих формах РМЗ. При цьому досягається суб'єктивний ефект залежно від ступеня гормоночутливості. Як правило, зменшення естрогенної секреції не виликає пухлину, але вираженість симптомів хвороби значно зменшується. Пухлина може регресувати на тривалий період (місяці і навіть роки), проте з часом вона рецидивує [1].

Вплив на ендокринну систему з лікувальною метою може бути здійснено хірургічним, променевим або медикаментозним шляхом [3]. У жінок з естрогенозалежним РМЗ часто спостерігають ремісію після видалення яєчників. При рецидивуванні вдається досягти ремісії шляхом двобічної адренектомії або призначення глюкокортикоїдів у дозах, достатніх для гальмування виділення АКТГ, і в такий спосіб зменшити секрецію естрогенів наднирковими залозами.

Оскільки секреція естрогенів яєчниками гальмується внаслідок гіпофізектомії, таку операцію можна виконувати хворим онкологічного профілю [3]. Крім хірургічного, вплив на ендокринну систему з лікувальною метою може бути здійснено променевим або медикаментозним шляхом. Променеву кастрацію при РМЗ виконують зараз досить рідко. Медикаментозний вплив може реалізуватися за допомогою природних і синтетичних гормонів або інгібіторів гормонів (наприклад, тамоксифен (ТАМ) чи тореміфен (Фарестон) [1]. Інколи для зміни гормонального стану пацієнта поєднують хірургічний і ендокринний методи лікування. Так, при лікуванні хворих на РМЗ можна застосовувати хірургічну кастрацію, призначивши також андрогенні гормони або антиестрогени. Застосування ендокринних препаратів має бути тривалим і не припинятися при досягненні ефекту. Але тривале застосування гормональних препаратів може призвести до розвитку побічних явищ (гірсутизм, пігментація шкіри, підвищення лібідо, мено- і метрорагії, розлади серцево-судинної системи) [2].

Гормонотерапію слід призначати з урахуванням індивідуальних показників хворих. Необхідно враховувати як гормональний стан пацієнтки (вік, стан менструальної функції, наявність патологічних змін з боку ендокринних органів), так і гормональні характеристики пухлини, зокрема, наявність естрогенних і прогестеронових рецепторів на поверхні пухлинних клітин [3]. Велике значення має також метаболізм гормонів у різних органах, зокрема в печінці [1].

Впровадження в практику антиестрогенів суттєво обмежило показання для хірургічного втручання на ендокринній системі при РМЗ, особливо до адено- чи гіпофізектомії, які в більшості клінік зараз не застосовують.

Починаючи з 70-х років, стали широко застосовувати антиестрогенний препарат ТАМ, в добовій дозі 20 мг. Тривалість лікування — не менше 5 років (вивчається доцільність продовження терміну антиестрогенотерапії до 10 років) [4]. Така тривалість застосування ТАМ потребує визначення ризику появи ускладнень, зокрема пов'язаних з можливою канцерогенною дією препарату. У хворих, які протягом тривалого часу приймали ТАМ, частіше (від трьох до шести разів) розвиваються ендометріодні карциноми. У щурів ТАМ діє як мутаген і генотоксичний гепатоканцероген [5]. Ці небажані ефекти не зумовлені антиестрогенною активністю, а є результатом активації ензимів, що зв'язуються з клітинною ДНК [6]. Щодо механізмів виникнення раку ендометрія під впливом ТАМ, то існують дві гіпотези: 1) ТАМ спричинює пошкодження і мутації в ДНК клітин ендометрія; 2) активує розвиток пухлини ендометрія як антагоніст естрогенів [7].

Канцерогенна дія на характерна для іншого препарату з цієї групи — Фарестону, який близький за структурою до ТАМ і має виражені антиестрогенні властивості. Фарестон є препаратом із групи трифенілетиленових антиестрогенів II покоління. Він специфічно зв'язується з клітинними рецепторами естрогенів і гальмує зумовлену гормонами стимуляцію синтезу ДНК і реплікацію клітин. Препарат добре всмоктується після перорального прийому і через 4 год в сироватці крові визначається його максимальна концентрація. Фарестон впливає також на вищі регуляторні центри ендокринної системи. Група дослідників з Угорського інституту онкології вивчали ефекти дії Фарестону на рівні гіпоталамуса — гіпофіза [8]. Для цього у пацієнток у менопаузальний період з розповсюдженим РМЗ вивчали вміст ФСГ і ЛГРГ після 16-тижневого курсу Фарестону. Було показано, що Фарестон стимулює гонадотропну функцію гіпофіза, ЛГРГ активує ФСГ і ЛГ, рівень естрадіолу при цьому значно знижується. Звичайна доза Фарестону — 60 мг щоденно (за необхідності її підвищують до 240 мг на день і вище). Препарат малотоксичний, побічні ефекти спостерігають рідко, але можливі розлади з боку травного тракту, запаморочення, шкірна висипка, гіперкальціємія, тромбоцитопенія і метрорагія. Розвитку цих симптомів можна уникнути, знизивши дозу препарату.

Фарестон був досліджений на мутагенність на моделі бактеріальних культур, тканинній культурі гепатоцитів і лімфоцитів, причому помітного впливу на генетичний апарат не виявлено [9]. В експерименті він не спричинює рак печінки у щурів [10]. Особливо важливим для клініцистів є

зменшення канцерогенного впливу Фарестону у порівнянні з ТАМ на ендометрій [11].

Фарестон є альтернативою ТАМ, оскільки він активніший, ніж ТАМ, і виявляє меншу токсичність у вищих дозах.

У клінічних дослідженнях в комбінації з циклофосфамідом, адриаміцином і флуороурацилом було виявлено синергічний вплив Фарестону на ефективність цитостатичних засобів [4].

Були проведені багатоцентрові рандомізовані дослідження щодо порівняння Фарестону (40 мг/день) і ТАМ (20 мг/день) у жінок в менопаузальний період, хворих на РМЗ (N+). Суттєвої різниці між Фарестоном і ТАМ щодо ефективності і побічних ефектів не виявлено. Фарестон легко переноситься і має ряд позитивних ефектів [8].

Перспективним є застосування Фарестону при метастатичному РМЗ [12]. Рандомізоване дослідження було проведено у Фінляндії для порівняння дії ТАМ і Фарестону при лікуванні хворих з розповсюдженим РМЗ [13]. Лікування проводили у 415 жінок у постменопаузальний період, у яких рецептори до естрогену були позитивні або з невизначеним статусом. Призначали 60 мг Фарестону або 40 мг ТАМ. Позитивний ефект отримано у 31,3% жінок, які приймали Фарестон, і у 37,3% — ТАМ, час до прогресування захворювання складав 7,3 і 10,2 міс відповідно. Автори дійшли висновку, що для лікування жінок в постменопаузальний період з розповсюдженим РМЗ Фарестон і ТАМ однаково ефективні і безпечні.

Терапії Фарестоном краще піддаються метастази в м'яких тканинах, ніж в кістках. Вивчали вплив ТАМ і Фарестону на мінеральну щільність та інші біохімічні параметри кісткової тканини у 30 жінок у постменопаузальний період, хворих на РМЗ [14]. Визначали маркери кісткової резорбції і кісткоутворення, рентгенологічно вивчали зміни щільності кісток протягом антиестрогенного лікування. За результатами досліджень, під впливом ТАМ відбуваються значні зміни в біохімічному складі кісткової тканини: рівень амінотермінальних телопептидів I типу колагену в сечі та остеокальцину значно знижується після 6 міс лікування ТАМ. Змін рівня цих маркерів під впливом Фарестону не спостерігали.

У мамологічній клініці Львівського онкологічного регіонарного лікувально-діагностичного центру за 35 років на лікуванні перебували більше 18 000 хворих на РМЗ [15]. Частина з них отримувала гормональне лікування.

Наші погляди на ГТ РМЗ змінювалися протягом років під впливом нових даних світової онкології і власного досвіду. В 50–60-х роках застосовували променево кастрацію при РМЗ, особливо у молодих жінок. Пізніше від цього виду лікування відмовилися. Щодо хірургічної кастрації, то показання до неї зараз значно обмежені. Ми не виконуємо профілактичну кастрацію, застосовуючи

її лише у разі розповсюджених форм РМЗ або при невдачі у лікуванні.

Треба відзначити загальну тенденцію до обмеження показань для хірургічної кастрації при РМЗ, особливо після введення в практику антиестрогенів. ТАМ у відповідних дозах і режимах ми застосовуємо як для ад'ювантної ГТ, так і для лікування розповсюджених форм РМЗ. Ми не спостерігали серйозних ускладнень у хворих, які приймали ТАМ, за винятком алергічних реакцій, які зникали після відміни препарату.

Протягом останніх трьох років паралельно використовується Фарестон. При застосуванні препарату в ад'ювантному режимі відзначено його добру переносимість і відсутність побічних реакцій. Для лікування хворих з розповсюдженими формами РМЗ Фарестон має деякі переваги, зумовлені легшою переносимістю у високих дозах, особливо в комбінації з хіміотерапією.

Отже, аналіз даних літератури та власний клінічний досвід дають підстави рекомендувати для антиестрогенної терапії крім традиційного ТАМ антиестроген II покоління Фарестон. Препарат має деякі переваги (добре переноситься хворими у високих дозах і не спричинює канцерогенний ефект в ендометрії), завдяки чому його використання більш безпечно під час тривалого лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Білинський Б, Стернюк Ю, Шпарик Я, ред. Онкологія. Львів: Мед світу, 1998. 270 с.
2. Nadworny J. Hormony. Warszawa: PZWL, 1965. 196 p.
3. Гнатьшак АИ. Учебное пособие по общей клинической онкологии. М: Медицина, 1975. 215 с.
4. Kuroiwa S, Maruyama S, Orada M, Abe F. The in vitro combination-effect of toremifene with CAF on growth of various human mammary carcinomas. Jap J Cancer Chemother 1998; 25: 1581-9.
5. Williams GM, Jeffrey AM. Safety assessment of tamoxifen and toremifene. Oncology 1997; 11: 41-5.
6. Tonetti DA, O'Regan R, Tanjore S, et al. Antiestrogen stimulated human endometrial cancer growth: laboratory and clinical considerations. J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 65: 181-9.

7. Smith LL, White IN. Antiestrogen therapy: uncertainties and risk assessment. Oncology 1998; 12: 14-22.

8. Hellman-Blumberg U, Carner MG, Wutz GT, De Gregorio MW. Instrict reality of tamoxifen and toremifene metabolites with DNA. Breast Cancer Res Treat 1998; 50: 135-41.

9. Szamel J, Hindy J, Budai B, et al. Endocrine mechanism of action of toremifene at the level of the central nervous system in advanced breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42: 241-6.

10. Williams GM, Ross PM, Jeffrey AM, Karlsson S. Genotoxicity studies with antiestrogen toremifene. Drug Chem Toxicol 1998; 21: 449-76.

11. Tominada T, Nomura J, Uchino J, et al. Cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil and high-dose toremifene for patients with advanced recurrent breast cancer. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 250-4.

12. Vogel CL. Phase II and III clinical trial of toremifene for metastatic breast cancer. Oncology 1998; 12: 9-13.

13. Pyrhonen S, Varavaara R, Moding H, et al. Comparison of toremifene and tomosifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the «nordic» phase III study. Br J Cancer 1997; 76: 270-7.

14. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1158-62.

15. Білинський Б. Лікування раку молочної залози: ретроспектива, сучасний стан і перспектива. Журнал АМН України 1999; 5: 544-55.

#### ANTIESTROGEN TREATMENT OF BREAST CANCER: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

*B.T. Bilinsky*

*Summary. The available literature data on the antiestrogen treatment of breast cancer have been analysed on the basis of own experience. Bringing the antiestrogens (TAM and Fareston) into the clinical practice has been shown to result in changing the hormone therapy tactics. Fareston represents the second generation antiestrogen possessing all the positive properties of TAM while being more suitable in clinical setting taking into account the probability of carcinogenic and side effects.*

**Key Words:** antiestrogen therapy, breast cancer.