

## ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Академик АМН Украины Г.В. БОНДАРЬ, Т.Л. СКОЧИЛЯС, к. м. н. И.Е. СЕДАКОВ

*Донецкий областной противоопухолевый центр*

**Представлены современные данные о видах гормонотерапии рака молочной железы, особенностях их применения в зависимости от возраста и состояния больных. Даны характеристики различных групп и отдельных лекарственных препаратов.**

История гормонотерапии рака молочной железы (РМЖ) насчитывает уже более 100 лет. В 1896 г. Beatson опубликовал результаты эффективного лечения трех больных распространенным раком молочной железы с помощью овариэктомии. После этого было предложено множество методов гормонотерапии: от лучевой кастрации, применения андрогенов, адrenaл- и гипофизэктомии до использования антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы и антипрогестивов. С развитием эндокринологии, по мере открытия механизмов регуляции выработки гормонов яичниками, выявления других источников продукции эстрогенов были разработаны многочисленные методы гормонотерапии РМЖ: хирургические, лучевые, лекарственные. В то же время с учетом накопленного опыта в онкоэндокринологии можно выделить только два основных направления в гормонотерапии РМЖ: методы, направленные на прекращение или торможение продукции эстрогенов, и методы, включающие использование антиэстрогенных препаратов.

В настоящее время гормонотерапия является одним из основных компонентов комплексного или комбинированного лечения всех стадий РМЖ, как в неoadьювантном, так и в адьювантном режимах. Достаточно высокая эффективность гормонотерапии при РМЖ позволяет отнести эти опухоли к гормонозависимым. Однако только у 32–40% больных с помощью этого метода можно добиться лечебного эффекта. При этом в качестве первой линии лечения в большинстве случаев один вид гормонотерапии по частоте объективных лечебных эффектов и их продолжительности не имеет преимуществ перед другим [1; 2]. Но следует отметить некоторые особенности, касающиеся эффективности различных видов гормонотерапии:

овариэктомия эффективна только у женщин с сохраненной менструальной функцией или в течение ранней менопаузы;

ингибиторы ароматазы и эстрогены эффективны только у больных в естественной или индуцированной постменопаузе;

аналоги рилизинг-гормонов эффективны только у больных репродуктивного возраста;

ингибиторы ароматазы более эффективны при диссеминированных формах РМЖ.

Выбор вида гормонального лечения определяется, прежде всего, его токсичностью, а тенденции развития гормонотерапии отражают внедрение более простых и менее токсичных методов системного воздействия. Так, ингибиторы ароматазы (летразол, экземестан) за-

менили адrenaлэктомию, аналоги рилизинг-гормонов (гозерилин) — овариэктомию, антиэстрогены (тамоксифен, торемизин) заменили применение эстрогенов в постменопаузе, а прогестивы (провера, депо-провера) отчасти заменили андрогены.

У больных с объективными ответами на гормонотерапию отмечают, как правило, медленно развивающиеся и характеризующиеся более благоприятным течением формы заболевания.

В последние годы выявлены основные факторы чувствительности опухоли молочной железы к гормонотерапии: степень дифференцировки опухоли, гистологическая степень злокачественности, половой хроматин, рецепторы стероидных гормонов и др. И хотя до настоящего времени абсолютные признаки гормоночувствительности так и не определены, для клинической практики оказываются полезными и эти достаточно хорошо изученные признаки.

В 1962 г. E. Jensen и H. Jacobson синтезировали радиоактивный эстрадиол. С его помощью впервые удалось предположить существование рецепторов эстрогенов в тканях-мишенях и позже использовать определение их уровня для прогнозирования гормоночувствительности. Это открытие имело важнейшее значение для развития гормонотерапии, в том числе и РМЖ, в последующие десятилетия.

Несколько позднее в дополнение к рецепторам эстрогенов (ER) стали использовать также определение рецепторов прогестерона (PR) [3], которые представляют интерес не только потому, что являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестивы и определяют ее чувствительность к соответствующим препаратам, но и потому, что их синтез в клетках опухоли молочной железы индуцируется эстрогенами. Таким образом, экспрессия PR может свидетельствовать о функциональной активности ER. Хорошо известно, что опухоли молочной железы, положительные как по ER, так и по PR, обычно реагируют на эндокринную терапию лучше, чем опухоли, отрицательные по PR или по обоим видам рецепторов.

Определение рецепторов стероидных гормонов в значительной степени облегчает подбор больных для последующей гормонотерапии, причем с точки зрения прогнозирования не столько эффективности этого лечения, сколько его неэффективности. Прогностическая значимость указанного определения сохраняется независимо от вида гормонотерапии. В настоящее время ER и PR являются важнейшими параметрами, характеризующими гормоночувствительность РМЖ. По разным данным, общий процент позитивных опухолей

молочной железы по обоим видам рецепторов варьирует от 49,8 до 82,3% [4; 5].

Высокий уровень содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER+PR-) позволяет предположить большую эффективность от гормонотерапии у 73–79% больных. Однако у 21–27% больных этот вид лечения оказывается неэффективным, несмотря на позитивный гормональный статус опухоли. При отсутствии рецепторов стероидных гормонов в клетках РМЖ (ER-PR-) эффективность эндокринной терапии, т. е. полный или частичный эффект, может наблюдаться у 6–11% больных. Положительный лечебный эффект при противоположном содержании двух видов рецепторов отмечается у 25–31% больных с ER+PR- опухолями и у 43–48% больных с ER-PR+ опухолями, что также говорит о большей гормоночувствительности и более благоприятном течении прогестеронпозитивных новообразований молочной железы [6; 7].

Менее значимым прогностическим фактором гормоночувствительности является наличие лечебного эффекта предыдущего вида гормонотерапии. Больные, у которых не было ответа на первую линию гормонотерапии, имеют очень невысокий шанс лечебного эффекта от другого вида гормонального лечения. Средняя продолжительность ответа на гормонотерапию обычно колеблется от 12 до 18 мес, но у отдельных больных может продолжаться от 3 до 10 лет.

Наряду с наличием рецепторов стероидных гормонов наибольшей чувствительностью к гормонотерапии обладают опухоли с высокой степенью гистологической дифференцировки. Однако вследствие гетерогенности клеточных линий даже среди этих высокодифференцированных опухолей, как рецепторположительных, так и рецепторотрицательных, может отмечаться различная гормоночувствительность.

Практическую значимость для онколога представляет оценка лечебного эффекта при проведении гормонотерапии. Ее можно отметить через несколько недель после начала лечения. Прерывать лечение в более ранние сроки нецелесообразно из-за осуществляемого динамического контроля за состоянием первичного опухолевого очага или его метастазами. В случае выявления отдаленных метастазов желательнее оценивать лечебный эффект даже позднее — через 10–12 нед.

В целом при назначении гормонотерапии больным РМЖ наиболее часто учитываются следующие параметры:

состояние рецепторного статуса опухоли — наибольшая эффективность наблюдается при позитивных опухолях;

возраст и менструальный статус — у пременопаузальных и постменопаузальных больных применяются разные методы гормонотерапии;

успешный ответ на гормонотерапию препаратами первой линии дает возможность предположить положительный отклик на гормонотерапию препаратами второй и последующих линий;

при проведении гормональной терапии возможны побочные эффекты: от тошноты, рвоты, отеков и метроррагий до гиперэстрогемии, гиперкальциемии и др., вероятность возникновения которых варьирует в зависимости от применяемых препаратов.

При оценке частоты и продолжительности объективных лечебных эффектов от эндокринной терапии принимается во внимание единый механизм подавления уровня эндогенных эстрогенов или устранения их эффекта в отношении клеток РМЖ. Различные виды гормонального лечения подтверждают закономерность данной гипотезы. Так, тамоксифен является конкурентным антагонистом эстрогенов к их рецепторам на клеточной мембране, а овариэктомия, ингибиторы ароматазы и адrenaлэктомия снижают экспозицию опухоли к эстрогенам за счет подавления синтеза последних.

У больных РМЖ постменопаузального периода показания для тамоксифена четко определены. Он является препаратом выбора для первой линии лечения больных со всеми стадиями заболевания. Эффективность гормонотерапии тамоксифеном в данной группе больных может достигать 62–70% при неизвестном рецепторном статусе опухоли и до 73–81% — при эстрогенположительных опухолях [8; 9].

Данные некоторых исследований применения тамоксифена у женщин пременопаузального возраста свидетельствуют, что он достаточно эффективен с точки зрения как частоты эффекта (31%), так и его продолжительности (13–23 мес), и в целом сопоставим с эффективностью овариэктомии [10]. Кроме того, лечебный эффект терапии тамоксифеном позволяет прогнозировать возможный последующий эффект овариэктомии после прогрессирования. Объективный ответ на овариэктомию при условии ответа на терапию тамоксифеном наблюдается у 40% больных. И наоборот, регрессия опухоли после овариэктомии в случае отсутствия эффекта на тамоксифен регистрируется лишь у 13% пациенток.

Сопоставление применения тамоксифена и овариэктомии, по данным рандомизированных исследований, у больных пременопаузального возраста не выявило различий ни частоты положительных лечебных эффектов, ни их продолжительности, ни выживаемости [1; 11].

Применение тамоксифена у больных репродуктивного возраста сопровождается резким увеличением содержания эстрогенов в сыворотке. Однако при назначении тамоксифена в дозе от 8 до 200 мг/м<sup>2</sup> в день убедительных доказательств повышения частоты и продолжительности объективных эффектов от его применения не получено. В результате рандомизированных исследований определена стандартная доза тамоксифена, равная 20 мг/сут, не уступающая по эффективности более высоким дозам [12]. Поэтому на сегодняшний день считается доказанным, что назначение больным более высоких доз нецелесообразно.

Тамоксифен характеризуется низкой токсичностью, но сопровождается большим количеством побочных эффектов. Наиболее частыми из них являются умеренная тошнота (9,5%) и приливы (8,4%). Иные общие и гематологические реакции (отеки, усталость, лейкопения и пр.) встречаются в 1–2,3% случаев и не бывают клинически значимыми [7].

Другие антиэстрогены (дролоксифен, торемифен) в настоящее время проходят активное предклиническое и клиническое изучение, но уже показали ряд преимуществ перед тамоксифеном. Так, дролоксифен обладает большей тропностью к рецепторам эстрогенов, меньшей

эстрогенной активностью и меньшей токсичностью, а торемифену не присуща мутагенная активность.

Овариэктомия, как уже отмечалось, является самым старым методом гормонотерапии, исторически оказавшимся и первым видом системного лечения РМЖ. «Выключение» яичников до настоящего времени активно используется во всем мире, так как позволяет у 32% больных репродуктивного и пременопаузального периодов достигать объективных лечебных эффектов, а при учете позитивного рецепторного статуса опухоли — до 57%. Эффективность этого метода у молодых (моложе 35 лет) больных ниже и колеблется от 15 до 25% [2; 7].

Овариэктомия эффективна только у больных пременопаузального периода. Это связано с тем, что основным ее эндокринологическим эффектом является снижение уровня «классических» эндогенных эстрогенов, продуцируемых яичниками. Логичным поэтому представляется отсутствие положительного лечебного эффекта от применения этого метода у женщин в постменопаузе.

Кастрация может быть произведена не только хирургически, но и с помощью лучевой терапии. Остается спорным, является ли лучевая кастрация менее эффективной по сравнению с хирургической овариэктомией. Специальные контролируемые рандомизированные исследования, в которых сравнивались бы оба метода у больных с метастатическим РМЖ, не проводились. Это заключение сделано на основании нерандомизированных исследований. Нет и результатов рандомизированных исследований целесообразности и эффективности применения овариэктомии больным с метастатическими формами РМЖ.

Основной особенностью лучевой кастрации является отсрочка лечебного эффекта на 2–8 нед, тогда как после хирургического удаления яичников эффект наблюдается практически немедленно.

При использовании в качестве гормонотерапии первой линии синтетических прогестинов (мегестрола ацетат, или мегейс, медроксипрогестерона ацетат, или провера) положительный лечебный эффект при рецепторположительных опухолях достигает 40%. Точный механизм противоопухолевого действия этих препаратов при РМЖ до сих пор не известен. Прогестины вызывают широкий спектр эндокринологических изменений, основным из которых является снижение уровня эндогенных эстрогенов.

Вопрос о целесообразной дозе прогестинов остается открытым, так как в ряде исследований не выявлено зависимости лечебного эффекта препарата от дозы. Вместе с тем частота побочных токсических реакций существенно нарастала с увеличением суточной дозы. Обычно мегейс назначается по 40 мг 4 раза в день. Детальное изучение фармакокинетики препарата позволило заключить, что суточную дозу (160 мг) можно применять однократно. Депо (таблетированный) и депо-провера (для инъекций) рекомендуется принимать в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 4 нед, далее — по 500 мг 2 раза в неделю до прогрессирования опухоли [9].

Препараты этой группы переносятся больными тяжелее, чем тамоксифен. Наиболее значимым побочным эффектом является увеличение массы, наблюда-

емое у 20–50% больных. Оно обусловлено, с одной стороны, усилением аппетита, а с другой — задержкой жидкости в организме. Последнее регистрируется у 37% больных, причем у 10% в тяжелой степени. Маточные кровотечения во время лечения или после прекращения наблюдаются у 5–10% больных, нередко также бывают приливы [1].

Как уже указывалось, ключевым механизмом действия гормонотерапии при РМЖ является снижение уровня эндогенных эстрогенов. В связи с тем, что в постменопаузальном периоде эстрогены синтезируются преимущественно не в яичниках, а в других органах и тканях (жировая ткань, мышцы, печень и надпочечники), прямое ингибирование ферментов (ароматазы), ответственных за синтез эстрогенов, является основным в механизме действия препаратов этой группы.

Появление аминоклотеимид (оримитен, маммит), вызывающего, как предполагалось, лекарственную адrenalэктомию, значительно расширило возможности гормонотерапии и позволило отказаться от хирургического удаления надпочечников. Эстрогены у женщин в постменопаузе образуются в периферических тканях из андростендиона, который имеет надпочечниковое происхождение. Андростендион путем ароматазной реакции конвертируется в эстрон и эстрадиол. Соответственно аминоклотеимид ингибирует эту реакцию.

При метастатическом РМЖ усредненный лечебный эффект препарата, по данным разных авторов, составил 31% с колебаниями от 16 до 43% и продолжительностью 11–14 мес [13]. Однако аминоклотеимид не эффективен у больных в пременопаузе предположительно потому, что он не может полностью блокировать синтез эстрогенов в яичниках.

Аминоклотеимид является более токсичным препаратом, чем тамоксифен или прогестины, но обычно лучше переносится, чем эстрогены и андрогены, и рекомендуется в качестве гормонотерапии второй-третьей линии. Начальная доза препарата составляет 125–250 мг/сут, эскалация дозы производится каждые 3 дня на 125–250 мг до дозы 500–1000 мг/сут [14]. Одновременно следует применять гидрокортизон.

К группе ингибиторов ароматазы относятся форместан, летразол, аримидекс и др. Приблизительно 45% больных, получающих лечение ингибиторами ароматазы, испытывают те или иные побочные токсические реакции.

К препаратам, подавляющим функцию гипофиза, относятся агонисты релизинг-гормонов. Так же, как и при других видах гормонотерапии, ключевым в механизме их действия является снижение уровня эндогенных эстрогенов. Снижение уровня гонадотропных гормонов сопровождается падением эстрогенов только у больных с пременопаузой. Подобного эффекта не бывает у пациенток в постменопаузе, у которых после введения золадекса (гозерелина) на 90% снижается уровень гонадотропинов, тестостерона, андростендиона и эстрадиола, но уровень эстрона не изменяется. Поэтому лечебный эффект препаратов этой группы у больных в постменопаузе отсутствует.

Суммарная эффективность применения данной группы препаратов при метастатическом РМЖ со-

ставляет 40% и колеблется от 32 до 50%, что соответствует эффективности овариэктомии [15; 16]. Побочные реакции золодекса минимальны, однако широкое применение его в нашей стране ограничено высокой стоимостью.

Таким образом, для выбора адекватного метода гормонотерапии РМЖ клиницисту необходимо руководствоваться многими параметрами, прогнозирующими гормоночувствительность опухоли: возрастом больной, ее менструальным статусом, стадией заболевания, наличием и локализацией метастазов, рецепторпринадлежностью клеток опухоли, токсичностью назначаемых препаратов и др. Препараты выбора для больных в постменопаузе — тамоксифен и прогестины. Методами выбора гормонотерапии для больных репродуктивного и пременопаузального возраста являются овариэктомия и тамоксифен.

#### Литература

1. *Henderson C.* Endocrine therapy of metastatic breast cancer // *Breast Diseases* / Ed. Harris et al.— 2nd edit.— New York: Lippincott Company, 1991.— P. 559–603.
2. Endocrine treatment of breast cancer in women / R. Santen, A. Manni, H. Harvey, C. Redmond // *Endocrine Rev.*— 1990.— № 11.— P. 221–262.
3. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review / K.B. Horwitz, L.L. Wei, S.M. Sedlaker, C.N. d'Arville // *Recent Prog. Horm. Res.*— 1985.— № 41.— P. 249–316.
4. *Волченко Н.Н., Завалишина Л.Э., Шимбирева И.Б.* Рецепторы эстрогенов в инвазивном раке молочной железы // *Рос. онкол. журн.*— 1999.— № 3.— С.10–11.
5. *Raabe N., Fossa S., Karesen R.* Primary invasive breast cancer in Oslo 1980–1989, A population based study of 1942 unselected patients treated by Radical Surgery // *Tidsskr. Nor Laegeforen.*— 1997.— № 117.— P. 3778–3783.
6. Эффективность адъювантной гормонотерапии рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.Г. Иванов, О.А. Иванова и др. // *Вопр. онкол.*— 1996.— Т. 42, № 1.— С. 56–61.
7. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы.— С.Пб.: Грифон, 1997.— 254 с.
8. *Летягин В.П., Высоцкая И.В., Легков А.А.* Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы.— М.: Рондо, 1997.— 288 с.
9. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник / Под ред. Н.И. Переводчиковой.— М.: Медицина, 1996.— 222 с.
10. *Kalman A., Thompson T., Vogel C.* Response to oophorectomy after tamoxifen failure in a premenopausal patient // *Cancer Treat. Rep.*— 1982.— № 66.— P. 1867–1868.
11. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer / R. Buchanan, R. Blamey, K. Durrant et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1986.— № 4.— P. 1326–1330.
12. A comparison of two doses of tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10 mg bd versus 20 mg bd. / D. Bratherton, C. Brown, R. Buchanan et al. // *Br. J. Cancer.*— 1984.— № 50.— P. 199–205.
13. Hormonotherapy for metastatic breast cancer / K. Gale, R. Gelman, D. Tormey et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 1983.— № 2.— P. 105.
14. *Klijn J., Den Hoed D.* Aromatase inhibitors // *Handbook of chemotherapy in clinical oncology* / Ed. E. Cvitcovic et al. — 2nd edit.— Boston: Scientific Communication International Ltd, 1993.— P. 384–388.
15. Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer / M. Kaufmann, W. Jonat, U. Kleeberg et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1989.— № 7.— P. 1113–1119.
16. *Костецкая Т.В.* Гормонотерапия метастатического рака молочной железы // *Здравоохран.*— 1999.— № 5.— С. 46–48.

Поступила 24.03.2003

## HORMONE THERAPY FOR BREAST CANCER

G.V. Bondar, T.L. Skochilias, I.E. Sedakov

### Summary

Modern data about the types of hormone therapy for breast cancer, peculiarities of their application depending on the age and state of the patient are presented. The characteristics of different groups and separate drugs are given.