

ГОРМОНОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канд. мед. наук М. Б. Стенина

Проведение гормонотерапии показано больным диссеминированным раком молочной железы при наличии в опухоли одного или двух видов рецепторов, а при неизвестном рецепторном статусе с этого вида системной терапии следует начинать, прежде всего, у больных с косвенными признаками гормонально-зависимой болезни.

Метод гормонотерапии рака молочной железы уже имеет столетнюю историю: впервые в 1896 г. George Thomas Beatson опубликовал в журнале «Lancet» сообщение о положительном влиянии овариэктомии на течение диссеминированного рака молочной железы [1]. За истекшее столетие накоплен огромный теоретический и практический материал по лечению злокачественных опухолей молочной железы с помощью тех или иных методов эндокринотерапии.

Гормоночувствительность клеток рака молочной железы в значительной степени определяется наличием на их мембране рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП).

Несмотря на различные механизмы действия, роль всех известных в настоящее время методов гормонотерапии сводится, в конечном счете, к уменьшению влияния эстрогенов на клетки рака молочной железы, что, в случае гормонально-зависимой болезни, приводит к замедлению роста опухоли, а у некоторых больных – к уменьшению уже существующих опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения.

Приступая к проведению гормонотерапии, следует помнить некоторые основные положения.

Состояние и функционирование молочных желез на протяжении всей жизни женщины регулируются с помощью различных гормонов, продуцируемых железами внутренней секреции (яичники, надпочечники, питуитарная система гипофиза, гипоталамус). Большинство этих гормонов являются стероидными и имеют одного и того же предшественника – холестерол. Напомним, что гормональная регуляция представляет собой сложный механизм эндокринных взаимодействий, осуществляющихся по принципу «обратной связи». С наступлением половой зрелости в женском организме происходит повышение концентрации эстрогенов, что обуславливает рост и функциональное созревание молочных желез. Частичная инволюция их с наступлением менопаузы связана с прекращением функционирования яичников, являющихся основными продуцентами эстрогенов у женщин детородного возраста. Однако и в менопаузальном возрасте в организме женщины образуется некоторое количество эстрогенов за счет ароматизации андрогенов, происходящей в жировой ткани, мышцах, внутренних органах.

Гормонотерапия эффективна в среднем у трети больных раком молочной железы, не подобранных по тем или иным признакам. При наличии в опухоли обоих видов рецепторов (РЭ и РП) эффективность этого метода достигает 50-70%, если присутствуют рецепторы одного вида (РЭ или РП) эффективность снижается до 33%, но даже в случае рецептор-отрицательных опухолей в небольшом проценте случаев (около 11%) гормонотерапия может быть успешной [24].

Частота обнаружения РЭ и РП в разных возрастных группах (пременопаузальная и постменопаузальная) различна: у 45% больных в пременопаузе и 63% больных в постменопаузе опухолевые клетки содержат РЭ и РП, что определяет высокий шанс успеха при проведении гормонотерапии у этих пациенток. У 28% больных в пременопаузе и 17% больных в постменопаузе рецепторы к эстрогенам и прогестерону отсутствуют [2].

При отсутствии информации о содержании РЭ и РП в опухоли следует ориентироваться на косвенные признаки гормоночувствительности, к которым относятся пожилой (постменопаузальный) возраст, длительное «мягкое» течение заболевания, преимущественное метастазирование в мягкие ткани и кости.

Таким образом, проведение гормонотерапии показано больным диссеминированным раком молочной железы при наличии в опухоли одного или двух видов рецепторов, а при неизвестном рецепторном статусе с этого вида системной терапии следует начинать, прежде всего, у больных с косвенными признаками гормонально-зависимой болезни.

Мы уже упоминали выше, что с помощью гормонотерапии можно добиться час-

Таблица 1. Гормонотерапия при диссеминированном раке молочной железы: эффективность различных методов (неподобранные больные) [цит. по С. Henderson, 1991]

Вид терапии	Число больных	Эффективность (%)
Антиэстрогены (тамоксифен)*	1269	32 (16-52)
Овариэктомия**	3380	33 (21-41)
Прогестины (МПА, мегестрол)*	3479	31 (9-67)
Ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид)*	1153	32 (16-43)
ЛН-РН аналоги (золадекс)**	293	40 (32-45)
Эстрогены*	1683	26 (15-38)
Андрогены*	2250	21 (10-38)
Адреналэктомия*	3739	32 (23-46)
Гипофизэктомия	1174	36 (22-58)

* Преимущественно постменопаузальные больные.

** Исключительно больные репродуктивного возраста или в менопаузе менее 1 года.

точной и даже полной регрессии опухоли, однако, чаще гормонотерапия позволяет достичь лишь стабилизации болезни, и это не стоит расценивать как неудачу, поскольку продолжительность жизни больных со стабилизацией процесса в течение 6 мес и более примерно равна таковой у пациенток с выраженным клиническим эффектом (полной или частичной регрессией) [13, 23]. При эффективности гормонотерапии I линии высок шанс успешного лечения гормональными препаратами II и III линий.

Лечебный эффект гормонотерапии следует оценивать через 6-8 нед лечения, и лишь при наличии бесспорных признаков прогрессирования болезни гормонотерапию следует прекратить, при этом важно помнить, что в течение первого месяца лечения тамоксифеном, прогестинами, андрогенами (но не ингибиторами ароматазы) симптомы, связанные с опухолевым ростом, могут усилиться (эффект «flare»). Прекращение гормонотерапии в связи с прогрессированием, например отмена тамоксифена, наоборот, может привести к стабилизации или даже уменьшению проявлений болезни (так называемый симптом отмены), что возможно связано с устранением эстрогенных эффектов метаболитов [15, 27].

Эффективность основных методов гормонотерапии при раке молочной железы представлена в табл. 1.

Как уже упоминалось выше, основным источником эстрогенов в организме женщины детородного возраста являются яичники, поэтому у больных с гормонально-зависимыми опухолями и сохранной менструальной функцией эффект лечения будет выше, если на первом этапе выключить функцию яичников, что само по себе эффективно примерно у 35% больных, а при наличии в опухоли РЭ – у 50% пациенток [5, 6]. Назначение гормональных препаратов на фоне сохранной менструальной функции менее эффективно. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования EORTC, опубликованные в 1996 г.: использование у больных в пременопаузе тамоксифена в сочетании с агонистом ЛН-РН бусерелином, вызывающим химическую кастрацию, было более эффективным как с точки зрения непосредственных результатов (51% у больных, получавших комбинацию препаратов, и 33 и 29% соответственно у больных, получавших монотерапию та-

моксифеном или бусерелином), так и с позиций выживаемости больных (5-летняя выживаемость составила 42% при комбинированной гормонотерапии и 10% – при монотерапии) [20].

Выключение функции яичников может осуществляться различными способами: хирургическим (овариэктомия), лучевым, а также химическим, с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона гипофиза.

Преимущества того или иного вида кастрации сегодня не доказаны, поскольку соответствующие контролируемые рандомизированные исследования не проводились. В то же время в отдельных работах сообщается о преимуществах хирургического метода перед лучевым как с точки зрения частоты (35 и 16% соответственно), так и сроков наступления эффекта (при облучении яичников на 2-8 нед позже) [10]. Вместе с тем, оvariэктомия связана с необходимостью госпитализации и определенным риском послеоперационных осложнений, в связи с чем может быть предложена лишь больным в удовлетворительном общем состоянии.

Химическая кастрация осуществляется с помощью агонистов рилизинг-гормонов гипофиза и основана на подавлении секреции гонадотропина. В отличие от хирургического и лучевого способов, химическое выключение функции яичников является обратимым: при прекращении действия препарата функция яичников восстанавливается. Наиболее популярным в настоящее время препаратом этой группы является **гозерелин** (золадекс), представляющий собой депонированную лекарственную форму: инъекции препарата в дозе 3,6 мг проводятся 1 раз в 28 дней, а в дозе 10,8 мг – 1 раз в 84 дня. Эффективность этого метода лечения рака молочной железы составляет в среднем 40% [19]. Препараты этой группы хорошо переносятся больными, а основные побочные реакции обусловлены снижением уровня половых гормонов (приливы, снижение либидо, amenорея). Крайне редко отмечаются тошнота, снижение артериального давления, бессонница, отечность век, усиление болей в костях. Этот метод кастрации может быть использован у больных в тяжелом общем состоянии, а также для решения вопроса о целесообразности оvariэктомии при неизвестном рецепторном статусе опухоли: при отсутствии лечебного эффекта на фоне терапии агонистами рилизинг-гормонов от выполне-

Таблица 2. Оптимальная последовательность различных методов гормонотерапии

Линии гормональной терапия	Больные в репродуктивном периоде и пременопаузе	Больные в постменопаузе
I линия	Овариэктомия, лучевая кастрация или агонисты рилизинг-гормонов (золадекс)	Антиэстрогены (тамоксифен)
II линия	Антиэстрогены (тамоксифен)	Ингибиторы ароматазы
III линия	Ингибиторы ароматазы	Прогестины
IV линия	Прогестины	Эстрогены
V линия	Андрогены	Андрогены

ния овариэктомии следует воздержаться.

Выключение функции яичников при отрицательных РЭ и РП в опухоли, а также отсутствие признаков гормональной зависимости болезни, на наш взгляд, является необоснованным.

У женщин в менопаузе, в том числе и искусственной, некоторое количество эстрогенов образуется путем ароматизации андрогенов в жировой ткани, мышцах, внутренних органах. Гормонотерапия у этой категории больных включает последовательное использование лекарственных средств, уменьшающих влияние эстрогенов на опухолевую ткань.

В принципе эффективность препаратов основных наиболее часто используемых групп гормональных средств примерно одинакова (см. табл. 1), и выбор того или иного лекарства определяется в значительной степени его токсичностью. Оптимальная последовательность использования различных групп гормональных препаратов представлена в табл. 2.

Нужно ли комбинировать гормональные препараты различных групп? Будет ли лечение более эффективным, если проводить одновременно химио- и гормонотерапию? Группа исследователей проанализировали результаты 189 исследований (31 510 пациенток), проведенных с 1975 по 1997 г., и в частности, показала, что, хотя комбинация тамоксифена с другими гормональными препаратами (мегестролом, МПА, аминоклотеимидом и др.) в некоторых исследованиях оказалась эффективней с точки зрения непосредственных результатов, выживаемость была одинаковой, при этом монотерапия тамоксифеном была менее токсичной.

Аналогичный вывод был сделан и относительно одновременного проведения химио- и гормонотерапии. Так, комбинация химиотерапии (СМФ или антрациклин-содержащих режимов) с тамоксифеном или МПА, хотя и обеспечивала достоверно большую частоту объективных эффектов, но не приводила к увеличению выживаемости больных [9].

Остановимся подробнее на основных группах гормональных препаратов, используемых сегодня у больных диссеминированным раком молочной железы.

Антиэстрогены

Сегодня «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии I линии по-прежнему остается **тамоксифен** (нольвадекс, зитазоним, билем), относящийся к антиэстрогенам. Механизм действия препаратов этой группы сводится к конкурентному ингибированию специфических рецепторов эстрогенов, находящихся на поверхности опухолевой клетки.

Тамоксифен используется в онкологической практике с начала 70-х годов и хорошо известен онкологам, поэтому не будем подробно останавливаться на его характеристике. Следует подчеркнуть лишь, что его возрастающая роль в адьювантной терапии, а также развитие нового направления профилактической гормонотерапии (у здоровых лиц с повышенным риском развития рака молочной железы) стимулировали создание и изучение новых антиэстрогенов, возможно, не обладающих нежелательными побочными свойствами, присущими тамоксифену: сегодня тамоксифен отнесен в группу канцерогенов в связи со способностью повышать риск развития рака эндометрия при длительном применении. Безусловно, продолжительность жизни больных диссеминированным раком молочной железы недостаточна для реализации канцерогенного потенциала тамоксифена. Для этой группы пациенток более актуальными проблемами являются формирование резистентности к тамоксифену или исходная устойчивость к этому препарату, что также требует создания новых лекарственных средств с улучшенными свойствами.

Одним из новых антиэстрогенов является **торемифен** (фарестон), который близок к тамоксифену по химической структуре и фармакологическим свойствам и отличается от последнего наличием атома хлора, стабилизирующего молекулу и уменьшающего образование агрессивных метаболитов, вызывающих повреждение ДНК. Благодаря этому торемифен не обладает мутагенными и тератогенными свойствами и не приводит к развитию гепатоцеллюлярного рака и рака эндометрия.

Механизм действия торемифена типичен для всей группы антиэстрогенов и сводится к конкурентному ингибированию РЭ.

Торемифен хорошо всасывается при приеме внутрь, пик концентрации его в сыворотке крови при однократном приеме достигается через 4 ч; метаболизм и экскреция препарата осуществляются главным образом гепатобилиарной системой; время полувыведения составляет 5-6 дней.

Спектр побочных реакций торемифена не отличается от таковых у тамоксифена.

В качестве гормонотерапии I линии у постменопаузальных больных с положительными или неизвестными РЭ/РП торемифен продемонстрировал эффективность (ПР+ЧР), равную 21%, 48-54% и 68% при использовании в дозах 20, 60 и 240 мг/сут соответственно [14, 16, 21, 22, 26].

Высокие дозы (200-240 мг/сут) препарата были эффективными у 4-30% больных, рефрактерных к прово-

димой ранее антиэстрогенной терапии тамоксифеном, а также в 8-20% случаев при проведении гормонотерапии III линии у постменопаузальных больных, получавших ранее гормонотерапию и/или цитостатическую терапию.

Таким образом, торемифен является новым антиэстрогенным препаратом, эффективным при лечении рака молочной железы у больных в менопаузе с положительными или неизвестными рецепторами. Рекомендуемая стандартная доза препарата составляет 60 мг/сут. Препарат хорошо переносится больными и по сравнению с тамоксифеном в большей степени нормализует уровень холестерина в крови, снижая концентрацию в сыворотке крови липопротеидов низкой плотности и повышая содержание липопротеидов высокой плотности, а также препятствует развитию остеопороза.

Недавно завершены большие многоцентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности и токсичности двух других антиэстрогенов: **идоксифена** (содержит в молекуле атом йода и пирролидиновую группу) и **дролоксифена**. Препараты продемонстрировали равную в сравнении с тамоксифеном эффективность и токсичность, в связи с чем дальнейшая разработка препаратов была прекращена.

Стремление элиминировать эстрогенные свойства тамоксифена привело к созданию группы так называемых «чистых» антиэстрогенов, к которым, в частности, относится **фазлодекс**, который в настоящее время находится на этапе III фазы клинических испытаний.

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ

Мы уже упоминали о том, что синтез эстрогенов в организме женщины может осуществляться, помимо яичников, в жировой и мышечной ткани, печени, надпочечниках путем ароматизации андрогенов. Угнетение фермента ароматазы, ответственного за превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, лежит в основе действия группы гормональных препаратов, названных ингибиторами ароматазы. Угнетение ароматазы приводит к снижению уровня эстрогенов и, в случае гормонально-чувствительной опухоли, замедлению ее роста.

Следует сразу подчеркнуть, что в отличие от антиэстрогенов, назначение которых допустимо при сохранной функции яичников, ингибиторы ароматазы не должны назначаться менструирующим женщинам, поскольку снижение продукции эстрогенов в жировой ткани и паренхиматозных органах неминуемо приведет к повышению их синтеза в функционирующих яичниках, регуляция деятельности которых осуществляется по принципу «обратной связи».

Все ингибиторы ароматазы по механизму действия можно разделить на две большие группы: стероидные и нестероидные.

Одним из хорошо известных нестероидных ингибиторов ароматазы является **аминоглотетимид** (ориметен, мамомит), появившийся сначала как противосудорожное средство. В 70-е годы было показано, что аминоглотетимид способен угнетать синтез кортикостероидов, и интерес к нему уже как к противоопухолевому препарату возрос. Аминоглотетимид обратимо блокирует ароматазу. Эффективность его в дозах 750-

1500 мг/сут составляет 32% [11]. Наименьшая доза аминоглотетимида, эффективная при раке молочной железы составляет 500 мг/сут, дальнейшее снижение суточной дозы приводит к уменьшению эффективности препарата.

Аминоглотетимид обладает целым рядом побочных эффектов, лимитирующих его использование и отодвинувших до последнего времени группу ингибиторов ароматазы на третье место по очередности использования (после антиэстрогенов и прогестинов). Наиболее клинически значимы увеличение массы тела, развитие лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, тошнота и рвота, сонливость, головокружения, кожная сыпь, общая слабость, судороги в мышцах ног, потливость, ощущения приливов, отеки и др. Побочные реакции при использовании аминоглотетимида наблюдаются, как правило, в начале терапии и носят транзиторный характер. Небольшие дозы препарата (500 мг/сут) являются эффективными и обладают меньшей токсичностью. Одним из существенных недостатков, затрудняющих использование препарата и являющихся следствием его неселективности, является также необходимость заместительной кортикостероидной терапии.

Наряду с аминоглотетимидом созданы и находятся на клинических испытаниях другие препараты этой группы, которые, возможно, будут более эффективными и менее токсичными.

4-гидроксиандростендион (4-ОНА) (лентарон, форместан) является наиболее изученным стероидным ингибитором первого поколения, необратимо блокирующим ароматазу и обладающим высокой степенью селективности. Это аналог андростендиона, являющегося субстратом ароматазы. Потенциальные возможности 4-ОНА примерно в 60 раз превосходят таковые у аминоглотетимида. 4-ОНА на 85% ингибирует процесс ароматизации в периферических тканях, снижая продукцию эстрадиола на 65%. Препарат вводится внутримышечно в дозе 250 мг 2 раза в неделю или 1000 мг 1 раз в неделю. Эффективность его сравнима с таковой у тамоксифена (33 и 37% соответственно), при этом побочные реакции в основном умеренные (ощущения приливов, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность лица; описаны также отдельные случаи возникновения асептических абсцессов в месте инъекции препарата), основное неудобство в использовании связано с пероральной формой введения: у 2-4% больных асептические абсцессы в месте инъекции являются причиной отмены препарата.

Фадрозол (CGS 16949A) является нестероидным селективным ингибитором ароматазы второго поколения, который эффективно блокирует фермент, не влияя существенно образом на содержание адренокортикотропного гормона альдостерона, гормонов щитовидной железы, и очень незначительно снижает продукцию кортизола. Ощутимое снижение концентрации эстрадиола наступает через 1 мес от начала лечения. При использовании препарата в суточной дозе 2 мг у больных в постменопаузе с РЭ+ частота объективных эффектов составляла 16-23%, а время до прогрессирования – 391 день. Сравнительное рандомизированное исследование показало равную эффективность фадрозола и тамоксифена при проведении гормонотерапии I линии у

больных в постменопаузе (60% больных имели РЭ+ опухоль). Фандрозол хорошо переносился больными, при его приеме отмечались умеренные тошнота, общая слабость, отсутствие аппетита, ощущение приливов [8].

Более интересными, на наш взгляд, являются два представителя ингибиторов ароматазы третьего поколения – **летрозол** (фемара) и **анастрозол** (аримидекс), которые сегодня уже вошли в нашу повседневную практику.

Летрозол (фемара) является синтетическим производным бензгидрилтриазола и относится к нестероидным ингибиторам. Препарат полностью блокирует цитохром P450 ароматазы и, согласно полученным данным, обладает большей селективностью по сравнению с аминоглутетимидом, форместаном и фандрозолом.

Способность летрозола ингибировать ароматазу опухолевой ткани приводит к угнетению продукции эстрогенов в опухолевых клетках, где их концентрация в 10-20 раз превышает таковую в плазме.

Рекомендуемая суточная доза летрозола составляет 2,5 мг. Согласно результатам рандомизированных исследований, при использовании этой дозы частота объективных эффектов (ПР+ЧР) у постменопаузальных больных, получавших ранее антиэстрогены, составила 19,5-24%, что превысило аналогичный показатель при применении аминоглутетимида в дозе 500 мг/сут (12,4%) и мегестрола ацетата в дозе 160 мг/сут (16%). Летрозол обеспечивал большую по сравнению с аминоглутетимидом продолжительность ремиссии и выживаемость [7, 12].

Препарат хорошо переносился больными и вызывал меньшее число побочных реакций по сравнению с мегестролом ацетатом и аминоглутетимидом.

Таким образом, результаты III фазы клинических испытаний показали, что при проведении II линии гормонотерапии летрозол имеет явные преимущества перед аминоглутетимидом и мегестролом ацетатом как с точки зрения эффективности, так и токсичности. Летрозол эффективен у больных диссеминированным раком молочной железы после неудачных попыток эндокринотерапии другими препаратами, в частности тамоксифеном.

Проходящие в настоящее время клинические испытания III фазы должны ответить на вопрос, обладает ли летрозол преимуществами перед тамоксифеном при проведении гормонотерапии I линии у больных в менопаузе с положительными или неизвестными рецепторами.

Анастрозол (аримидекс) также является нестероидным селективным ингибитором ароматазы третьего поколения.

Препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимум концентрации в крови достигается спустя 2 ч после приема натощак, метаболизируется медленно и, следовательно, имеет сравнительно большой период полувыведения (40-50 ч), выводится в основном с мочой и в меньших количествах с желчью.

Аримидекс обладает хорошей переносимостью и редко приводит к возникновению ощущения «приливов» и сухости слизистой оболочки влагалища. Препарат может вызывать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, астению, сонливость, головные боли,

однако случаи отмены лечения из-за побочных эффектов не превышают 3%. Аримидекс не противопоказан больным с тромбоэмболической болезнью, не приводит к повышению артериального давления.

Сравнение эффективности и токсичности анастрозола в дозах 1 и 10 мг/сут и мегестрола ацетата в дозе 160 мг/сут при проведении гормонотерапии II линии (после прогрессирования на тамоксифене) показало, что при относительно невысокой общей эффективности лечения в трех группах (12,6%, 12,5% и 12,2% соответственно) анастрозол в дозе 1 мг/день обеспечивал достоверно большую продолжительность жизни по сравнению с мегестролом ацетатом (26,7 и 22,5 мес соответственно, $p=0,0248$); 2-летняя выживаемость составила 56,1% при лечении анастрозолом и 46,3% при лечении мегестролом ацетатом. При использовании анастрозола в дозе 1 мг/день не было выявлено статистически значимой разницы в показателях 2-летней выживаемости у больных, достигших полной и частичной регрессии или только стабилизации болезни (85 и 86% соответственно); аналогичные показатели при лечении мегестролом ацетатом также статистически не различались (70 и 72%), однако были меньше [4, 18].

В отличие от летрозола, для аримидекса уже известны результаты двух рандомизированных исследований, в которых препарат сравнивался с тамоксифеном при проведении I линии гормонотерапии [3, 25]. В одном исследовании (668 больных) частота объективных эффектов и длительной (более 6 мес) стабилизации, а также время до прогрессирования были одинаковыми для тамоксифена и аримидекса (56% и 8 мес). Во втором исследовании (353 больных) результаты лечения аримидексом оказались выше по сравнению с тамоксифеном: частота объективных эффектов 46 и 59%, время до прогрессирования – 5,7 и 11 мес. Побочные эффекты в обеих группах были незначительными и в группе аримидекса встречались реже.

Таким образом, новые ингибиторы ароматазы (летрозол и анастрозол) сегодня оттеснили позиции прогестина во II (после антиэстрогенов) линии гормонотерапии не только благодаря большей эффективности, но и меньшей токсичности.

Прогестины

Следующей группой препаратов, используемых до недавнего времени при проведении II, а сегодня – чаще III линии гормонотерапии, являются прогестины. Прогестины представляют собой гормоны желтого тела или их аналоги. Механизм их действия до конца не ясен, однако, известно, что они вызывают целый ряд эндокринных изменений (снижение уровня эстрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны, уменьшение секреции гонадотропных гормонов и АКТГ, уменьшение внутрипеченочного образования эстрогенов из андрогенов и др.), могут оказывать прямой цитотоксический эффект за счет подавления роста гормонально-чувствительных клеток, а также влияя на факторы роста (TGF- α , TGF- β , IGF-1, EGF). Представителями этого класса препаратов являются **медроксипрогестерона ацетат** (МПА) (фарлутал, провера) и **мегестрола ацетат** (мегейс).

Сравнительное изучение эффективности не выяви-

лю каких-либо преимуществ того или иного препарата: эффективность МПА и мегейса примерно одинакова (33 и 28% соответственно) и сравнима с таковой при использовании тамоксифена. Терапевтическая доза для МПА равна 500 мг/сут, препарат имеет парентеральную и пероральную формы, мегейс используется внутрь в суточной дозе 160 мг, в высоких дозах (320 мг/сут и более) является эффективным средством борьбы с каксией. МПА чаще используется в европейских странах, мегейс – в США. Препараты этой группы переносятся больными хуже, чем тамоксифен. Основные побочные явления при применении МПА и мегейса: кушингоидные симптомы, потливость, отеки, гипертрихоз, угри, охриплость голоса, повышение артериального давления, тромботические осложнения, вагинальные кровотечения, абсцессы (в случае использования парентеральной формы МПА) и др. Наиболее клинически значимым побочным действием при приеме прогестинов является увеличение массы тела, которое наблюдается у 20-50% больных и обусловлено как повышением аппетита, так и задержкой жидкости в организме.

В последние годы начали активно изучаться антипрогестины, которые пока не составляют конкуренции прогестинам как в силу своей высокой токсичности, так и малой эффективности. Механизм их действия до конца не ясен, однако, известно, что они могут действовать как антипрогестины, антиэстрогены или эстрогены. На стадии клинических испытаний в настоящее время находятся два препарата этой группы – **тифенпристон** (RU 486) и **онапристон** (ZK 98299). Одним из интересных свойств онапристона является способность индуцировать дифференцировку некоторых клеточных линий рака молочной железы человека [17].

Скажем несколько слов и о менее популярных сегодня методах гормонотерапии. К ним относятся эстрогено- и андрогенотерапия, а также адrenaлэктомия и гипофизэктомия. Как видно из табл. 1, эти методы приближаются по эффективности к другим, наиболее часто используемым видам гормональной терапии.

Эстрогены (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол) эффективны лишь у постменопаузальных больных. Основными побочными проявлениями этой группы препаратов являются маточные кровотечения, которые развиваются у 25-30% больных и являются основной причиной отмены лечения.

Андрогены (тестостерон-пропионат) менее токсичны: основным побочным эффектом при их использовании является маскулинизация, которая воспринимается большинством пациенток крайне негативно. Андрогены целесообразно назначать женщинам детородного возраста лишь после овариэктомии.

Обе группы препаратов используются, как правило, в качестве IV-V линии гормонотерапии, когда все остальные методы уже исчерпаны.

Адреналэктомия и гипофизэктомия представляют в настоящее время исключительно исторический интерес, хотя их эффективность мало отличается от других видов гормонотерапии. Эти методы не нашли широкого распространения из-за большой частоты послеоперационных осложнений, обусловленных как самой хирургической травмой, так и теми необратимыми эндокринными нарушениями, которые были вызваны удалением надпочечников или гипофиза. В настоящее время эти методы практически полностью вытеснены лекарственными препаратами, действие которых, за исключением некоторых деталей, практически полностью имитирует адrenaлэктомию (ингибиторы ароматазы) и гипофизэктомию (аналоги LHRH-рилизинг-гормонов).

Таким образом, суммируя приведенные данные, следует заключить, что сегодня «золотым стандартом» гормонотерапии остается тамоксифен, являющийся препаратом выбора при проведении гормонотерапии I линии. II линию гормонотерапии прочно заняли ингибиторы ароматазы (аримидекс и фемара), которые вытеснили прогестины в III линию. На исключено, что в дальнейшем ингибиторы ароматазы выйдут в I линию эндокринотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beatson G.T.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*, July 11, 1896, 104-107.
2. Bland KI, Fuchs A, Wittliss JL. Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *37th Annual Meeting of the Forum on Fundamental Surgical Problems. Surg Forum* 1981; 32:410-412.
3. Bonnetere J. Et al. Preliminary results of a large comparative multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*, 1999, 35, 313.
4. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Significant improved survival with Arimidex (anastrozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomized trial. *Proc. ASCO*, 1997, 16, 156, abstr:545.
5. Conte CC, Nemoto T, Rosner D, et al. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer* 64: 150-153, 1989.
6. Davidson NE: Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 16:95-99, 1994.
7. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G et al. Letrozol, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*, vol. 16, No 2, 1998, 453-461.
8. Falkson G, Raats JI, Falkson HC. Fadrozol hydrochloride, a new non-toxic aromatase inhibitor for the treatment of patients with metastatic breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992, 43, 161-165.
9. Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncology*, vol. 16, No 10, 1998, 3439-3460.

10. Fracchia AA, Farrow JH, DePalo AJ, et al. Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 128: 1226-1234, 1969.
11. Gale KE, Andersen JW, Tormey DC, et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer: An Eastern Co-operative Oncology Group phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. *Cancer* 73: 354-361, 1994.
12. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 9: 639-645, 1998.
13. Goldhirsch A, Gelber RD. Endocrine therapies in breast cancer. *Seminars in Oncology*, v. 23, N4, 449-505.
14. Gundersen S, Kvaloy S. Chlortamoxifen (toremifene), a new antiestrogen in the treatment of advanced breast cancer. A phase II study. *Breast Cancer Research and Treatment* 14: 153, 1989.
15. Henderson C. Endocrine Therapy of metastatic breast cancer. In: *Breast diseases*. Ed. By J Harris et al. 2nd edit. Lippincott Company. 1991. p.559-603.
16. Hietanen T, Baltina D, Johansson R, et al. High dose toremifene (240 mg daily) is effective as First line hormonal treatment in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 16 (Suppl.): 37-40, 1990.
17. Howell A, Downey S and Anderson E. New Endocrine Therapies for Breast Cancer. *Eur J Cancer*, 32A, 4, 576-588, 1996.
18. Jonat W, Howell A, Blomqvist CP, et al. A randomised trial comparing two doses of new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC). *Eur J Cancer* 1996, 32A, 404-412.
19. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U et al. Goserelin, a depot gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7: 1113-1119, 1989.
20. Klijn JM, Beez L, Mauriac L, et al. Addition of a LH-RH agonist to tamoxifen improves survival in premenopausal patients with metastatic breast cancer: detailed analysis of EORTC study 10881. *Ann Oncology* 7 suppl.5, 1996, 19.
21. Modig H, Nilsson I, Westman G. Toremifene, a new antiestrogen – results of treatment in patients with breast cancer. 6th NCI, EORTC Symposium on New Drug in Cancer Therapy, Amsterdam 1989.
22. Pyrhonen S, Valaara R, Heikkinen M, et al. Treatment of advanced breast cancer with 20 mg toremifene, a phase II study. Preliminary communication. *Journal of Steroid Biochemistry* 36: 227-228, 1990.
23. Robertson JFR, Lee D on behalf of the Arimidex study group. Statistic disease of long duration (≥ 24 weeks) is an important remission criteria in breast cancer patients with the aromatase inhibitor anastrozole. *Europ. J. Cancer*, v33, suppl.8, 1997, 150.
24. Sedlacek S, Horowitz K. The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Steroides* 1984; 44:467-484.
25. Thuerlimann B et al. Preliminary results of two comparative multi-center clinical trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast*, 1999, 8(4), 214.
26. Valavaara R. Phase II trial with toremifene in advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Research and Treatment* 16 (Suppl.): 31-35, 1990.
27. Veronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J. Breast cancer. In: *Oxford textbook of oncology*/Ed. By Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. Oxford University Press, 1995, p.1241-1292.