

вых и диффузно-узловых формах: полный регресс узлов произошел у 1 (11%) из 9 больных после 3 мес лечения (при отсутствии регресса в течение 3 мес лечение далее не продолжалось).

В целом у пациенток с диффузными формами ФКМ субъективное улучшение состояния или полное исчезновение жалоб зафиксированы в 85% случаев после 3-месячного курса лечения и в 90% — после 6 мес терапии, а объективное улучшение — в 44% больных после 3-месячного курса лечения и в 63% — после 6-месячного. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с известными ранее данными [9].

Отсутствие побочных эффектов в сочетании с достаточно высокой эффективностью позволяет рекомендовать Индинол в качестве одного из средств первого ряда в лечении ФКМ. Особо хотелось бы отметить способность препарата положительно влиять на уплотнения и узлы в молочных железах, подтвержденную данными объективных исследований. Индинол может быть рекомендован для длительной терапии пациенток при отказах от оперативного лечения узловой формы ФКМ. Таким образом, препарат является высокоэффективным и безопасным при длительном применении средством лечения различных форм мастопатии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Иванов О.А. Заболеваемость и выявляемость рака молочной железы (некоторые клинические, эпидемиологические и статистические аспекты). Маммология 1994;3:10—3.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез. М.; 1993.
3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
5. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann NY Acad Sci 1999;889:204—13.
6. De Kruif C.A., Marsman J.W., Venekamp J.C. et al. Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: detection in vivo and enzyme induction in vitro. Chem Biol Interact 1991;80:303—15.
7. Brew C.T., Aronchik I., Hsu J.C. et al. Indole-3-carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. Int J Cancer 2006;118(4):857—68.
8. Rahman K.W., Sarkar F.H. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-(kappa)B contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. Cancer Res 2005;65:364—71.
9. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. Опух жен репродукт сист 200;(4):45—8.

**ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (часть I)**

**Н.Ю. Добровольская, Э.К. Возный, Ю.М. Бычков**

*ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, Москва*

Фармакотерапия

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающийся вид злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно регистрируется более 1 млн вновь заболевших РМЖ женщин и свыше 400 тыс. — умирают от этого заболевания. Частота развития РМЖ увеличивается с возрастом: <sup>3</sup>/<sub>4</sub> пациенток с этим диагнозом имеют постменопаузальный статус, из них примерно у 80% в опухоли присутствуют рецепторы гормонов [1].

**Адъювантное гормональное лечение РМЖ у женщин в менопаузе**

Современные исследования, посвященные использованию адъювантной эндокринотерапии, доказали возможность гормонального воздействия в различных клинических ситуациях.

У женщин моложе 50 лет в случае удаления яичников — хирургическим методом или посредством облучения, без использования химиотерапии (ХТ) — наблюда-

Таблица 1. Эффективность хирургического удаления яичников, ХТ и терапии тамоксифеном у женщин моложе 50 лет с ранним РМЖ (косвенное сравнение)

Источник	Вариант лечения	Число больных	Стандартное отклонение выживаемости, % безрецидивной	Стандартное отклонение выживаемости, % общей
ЕВСТCG Lancet, 1996:				
— 348: 1189—1196	Хирургическая овариэктомия	1295	5 (7)*	24 (7)
— 352: 930—942	ХТ	4540	35 (4)	27 (5)
— 351: 1451—1467	Тамоксифен** (в течение 5 лет)	1327	45 (8)	32 (10)

\*По сравнению с наблюдением. \*\*У женщин с эстроген-рецепторположительными (ЭР+) опухолями.

лось существенное увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с наблюдением (по данным обзора EBCTCG — Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, опубликованного в 1995 г.). Зарегистрировано сокращение ежегодной разницы рецидивирования на  $25 \pm 7\%$ , смерти — на  $24 \pm 7\%$ . Результаты исследования представлены в табл. 1 [2].

При участии 1640 пациенток репродуктивного возраста (< 50 лет) было проведено открытое многоцентровое рандомизированное исследование ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association — Ассоциация исследования раннего РМЖ). Как показали результаты исследования, при медиане наблюдения, равной 7,3 года, применение лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) — гозерелина и препаратов режима CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) в адьювантном лечении обеспечивает одинаковую безрецидивную и общую выживаемость больных РМЖ с пораженными лимфатическими узлами (ЛУ) и положительными рецепторами (ЭР+ опухоли). Меньшую безрецидивную и общую выживаемость зарегистрировали в группе пациенток к отрицательными рецепторами (ЭР— опухоли), принимавших ЛГРГ (по сравнению с больными, использовавшими препараты режима CMF) [3].

В исследовании IBCSG (International Breast Cancer Study Group — Международная группа по изучению РМЖ) сравнивали терапию ЛГРГ с CMF, а также с последовательным применением ХТ-режима CMF и гозерелина. Как показали исследования, больший эффект от ХТ отмечен у пациенток в пременопаузе с опухолями (без поражения ЛУ), содержащими малое число рецепторов эстрогена или вовсе не содержащими их. На фоне эндокринологической терапии у пациенток с большим числом эстрогеновых рецепторов (ЭР+) наблюдали аналогичный по

величине эффект, но меньшее токсическое действие. В данной ситуации (при ЭР+ опухолях) следует отдавать предпочтение эндокринной терапии. Также подтверждено положение, что последовательное использование ХТ и ЛГРГ превосходит каждый из методов в отдельности. Результаты исследования представлены в табл. 2 и 3 [4].

Таким образом, в независимых исследованиях были получены идентичные результаты.

Французские ученые (испытание FASG 06 — French Adjuvant Study Group) сравнивали комбинации медикаментозного «удаления яичников» с помощью ЛГРГ (трипторелин) и тамоксифена с режимами ХТ на основе применения антрациклинов у пациенток

Таблица 2. Эффективность лекарственных средств у женщин с различным рецепторным статусом

Метод лечения	Наличие или отсутствие эстрогеновых рецепторов	5-летняя безрецидивная выживаемость, %
Гозерелин	ЭР+	81
	ЭР—	72
CMF	ЭР+	81
	ЭР—	83
CMF, затем гозерелин	ЭР+	88
	ЭР—	88

Таблица 3. Эффективность предотвращения рецидивов с помощью различных препаратов

Метод лечения	Наличие или отсутствие эстрогеновых рецепторов	Риск развития рецидива (95% ДИ*) p value
Препараты режима CMF, затем гозерелин и только препараты схемы CMF	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36
Препараты режима CMF, затем гозерелин и только гозерелин	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36
Препараты режима CMF и гозерелин	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36

\*ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Результаты исследования FASG

Выживаемость, %	ЛГРГ + тамоксифен	Режим FEC*	p value
Безрецидивная	91,7	80,9	0,12
Общая	97	92,9	0,18

\*FEC (Forward Error Correction) — прямое исправление ошибок.

Таблица 5. Безрецидивная выживаемость и риск рецидивирования у пациенток с ЭР+ опухолями в различных возрастных группах

Состояние менструального цикла	Число больных	Возраст больных, лет	10-летняя безрецидивная выживаемость (%)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Отсутствие аменореи	61 320	< 35	26 (6)	1,67 (1,19—2,34)	0,003
		> 35	38 (3)		
Аменорея	28 820	< 35	29 (7)	1,31 (0,82—2,09)	0,26
		> 35	47 (2)		

в пременопаузе с положительными рецепторами к гормонам и пораженными ЛУ (1–3 узла). Наблюдение осуществляли в течение 54 мес, при этом были зарегистрированы высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости при использовании двух указанных режимов (табл. 4).

На основании приведенных результатов клинических исследований сделан вывод: ХТ и выключение функций яичников в отдельности представляют высокоэффективные методы лечения операбельного РМЖ у женщин в пременопаузе. Необходимо подчеркнуть, что аменорею, развившуюся после лекарственного лечения, относят к благоприятным прогностическим факторам.

Выключение функций яичников у женщин в пременопаузе (как дополнение к ХТ) имеет особые преимущества, поскольку ХТ не всегда индуцирует аменорею. Так, у больных моложе 40 лет вероятность развития аменореи после 3 мес ХТ составляет 40 % (95% ДИ 36–44). Кроме того, выключение функций яичников необходимо выполнять пациенткам при восстановлении менструального цикла после ХТ-воздействия [5].

Результаты исследования IBCSG подтвердили данную позицию. У женщин в пременопаузе без метастазов в ЛУ и с эстрогеновыми и прогестероновыми рецепторами (ЭР/ПР+) последовательное применение ЛГРГ после приема препаратов режима CMF приводит к сокращению риска рецидивирования по сравнению с одной ХТ (особенно для молодых пациенток). Как показали исследования, безрецидивная 5-летняя выживаемость при приеме ЛГРГ и CMF составила 88%, при использовании только CMF — 62% [4].

По данным анализа лечения 3700 больных, находящихся в пременопаузе (из них 314 пациенток — моложе 35 лет) и получавших различные режимы CMF, выявлено, что ХТ, к сожалению, не обеспечивает должного выключения функций яичников. Возможно, поэтому у мо-

лодых пациенток наблюдали более высокий риск рецидивирования и смерти, чем у больных старшего возраста (особенно в случае наличия у них ЭР+ опухолей). Минимальные показатели безрецидивной выживаемости зарегистрированы у тех молодых пациенток с ЭР+ опухолями, у которых не удалось достичь аменореи (табл. 5).

Отношение рисков, превышающее единицу, указывает на повышенный риск рецидивирования для молодых пациенток (< 35 лет) по сравнению с больными старшего возраста (> 35 лет).

Следовательно, эндокринные эффекты, оказываемые только в результате воздействия ХТ-препаратов, недостаточны для молодых женщин. Именно поэтому пациенткам моложе 35 лет необходимо назначать дополнительную эндокринную терапию (тамоксифен и/или выключение функций яичников), особенно при наличии у них ЭР+ опухолей.

В многоцентровом кооперированном ECOG/SWOG/CALGB (Eastern Cooperative Oncology Group/Southwest Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B) исследовании Intergroup Trial (INT-0101), посвященном, в частности, оценке результатов лечения 1504 пациенток, сравнивали 6 курсов CAF и 6 курсов CAF с последующей терапией гозерелином в течение 5 лет. Также изучали эффективность 6 курсов CAF с дальнейшим применением гозерелина и тамоксифена на протяжении 5 лет. Данные по 5-летней безрецидивной и общей выживаемости приведены в табл. 6 [6].

Представленные данные наглядно демонстрируют, что наибольшего эффекта удалось достичь при использовании ХТ-комбинации гозерелина и тамоксифена (особенно у женщин моложе 40 лет при последовательном применении препаратов).

В исследовании Mam-1 GOCSI (Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isole) принимали участие 466 пациенток с пораженными ЛУ (после хирургического лечения).

Больных разделили на 4 группы. Пациентки 1-й группы принимали ХТ-препараты согласно режиму CMF, 2-й группы — доксорубин с последующей терапией CMF. Больным из 3-й группы проводили лечение в соответствии с режимом CMF, а затем назначали гозерелин и тамоксифен. Пациентки 4-й группы принимали вначале доксорубин с последующим переходом на препараты CMF, далее — гозерелин и тамоксифен. Результаты 5-летнего наблюдения (соотношение рисков развития рецидивов и выживаемости) представлены в табл. 7 [7].

Анализ результатов проводили в зависимости от размера опухоли, ее рецепторного статуса и числа пораженных ЛУ. При сравнении терапии антрациклинами и без таковых

Таблица 6. Результаты исследования INT-0101

Режим лечения	Число больных	5-летняя выживаемость, %		общая
		безрецидивная	Возраст > 40 лет < 40 лет	
CAF	494	67	54	85
CAF + гозерелин	502	70 (p=0,03)*	65*	86 (не достоверно)
CAF + гозерелин + тамоксифен	507	77 (p<0,01)**	72*	86 (не достоверно)

\*CAF + гозерелин по сравнению с CAF. \*\*CAF + гозерелин + тамоксифен по сравнению с CAF + гозерелин.

Таблица 7. Результаты исследования Mam-1 GOCSI

Режим лечения	Рецидивирование	Выживаемость
Применение антрациклинов и отказ от использования данных препаратов	0,86 (p=0,42)	0,79 (p=0,31)
ХТ + эндокринотерапия и применение только ХТ-препаратов	0,71 (p=0,04)	0,86 (p=0,52)

отношение рисков составило менее единицы (в пользу антрациклинов). При сравнении комбинации ХТ и эндокринной терапии с применением только ХТ-препаратов отношение рисков также не превышало единицы

(в пользу комплексного лечения). Данные приведенных выше исследований доказывают необходимость назначения эндокринного лечения после адъювантной ХТ для женщин в пременопаузе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., Brawley O.W. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27–36.
2. EBCTCG. *Lancet* 1996;348:1189–96.
3. Namer M. et al. New directions in hormone therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):38. Abstr. 135 and poster.
4. Castiglione-Gertsch M., O'Neill A., Gelber R.D. et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N–) pre/perimenopausal breast cancer patients who receive goserelin: first results of IBCSG trial VIII. *Proc ASCO* 2002;21:38a. Abstr. 149.
5. Celio L., Bajetta E., Toffolatti L. et al. Ovarian ablation for premenopausal early-stage breast cancer: an update. *Tumori* 2000;86:191–4.
6. Davidson N.E. et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Breast* 1999;8:232–3. Abstr. 069.
7. Bianco A.R. et al. The Mam-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemo-endocrine adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (ebs). *Proc ASCO* 2001;20:27a. Abstr. 104.

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ИЗ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН®) В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.Н. Коломойцева, О.А. Орлов, Г.А. Козлова

*ГУЗ Пермский краевой онкологический диспансер*

Несомненные достижения научной и клинической онкологии, усовершенствование хирургического, лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки (РШМ) и рака тела матки (РТМ) позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей 5-летней выживаемости у данной категории онкологических больных [1]. Несмотря на общее снижение заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла в 1,5 раза. По данным Пермского краевого онкологического диспансера, частота встречаемости данного заболевания у женщин в возрастной группе 25–29 лет возросла за период 1999–2004 гг. в 2,7 раза, а от 30 до 34 лет — в 1,6 раза. Общая заболеваемость РШМ имеет тенденцию к повышению с 8,6 в 1999 г. до 9,2 в 2004 г.

Современные методы лечения злокачественных новообразований в большинстве случаев значительно снижают качество жизни пациенток. В частности, выключение функции яичников вследствие хирургического и/или лучевого лечения, обеспечивающее радикальность терапии, вызывает сложный комплекс сдвигов в нейроэндокринной регуляции организма. Основным проявлением этих нарушений является развитие постовариэктомического синдрома, характеризующегося вегетативно-сосудистыми, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями. Резкое снижение уровня половых стероидов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров в подкорковых структурах

мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных, температурных реакций.

Частота посткастрационного синдрома среди оперированных женщин достигает 80%, причем в 5% случаев он протекает тяжело. Клинические симптомы посткастрационного синдрома развиваются уже через 2–3 нед после операции и достигают пика через 2–3 мес.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе вызывает угнетение пролиферативных процессов и уменьшение содержания гликогена в эпителии влагалища, вследствие чего снижается число лактобацилл, происходит колонизация вагинального биотопа условно-патогенной микрофлорой и повышается рН влагалищного содержимого. Кроме того, снижается кровообращение в стенке влагалища, уменьшается тонус мышц, сокращается число коллагеновых волокон. Клинически эти изменения проявляются сухостью, зудом и жжением во влагалище. Развивается менопаузальный урогенитальный синдром.

Основная особенность течения хирургической менопаузы у онкологических больных — стремительное развитие всех симптомов. Сочетание хирургического и химиолучевого лечения усугубляет течение посткастрационного синдрома.

В последние годы в онкологии целью терапии является не только сохранение жизни пациенту, но и улучшение ее качества. Отмечается, что онкогинекологические больные после радикального лечения в большин-