

Современная лекарственная терапия рака молочной железы

Исторически ключевыми событиями в развитии лекарственной терапии РМЖ было внедрение в клиническую практику в 40-х гг. прошлого века гормонотерапии (хотя первые сообщения о влиянии овариэктомии на течение РМЖ относятся к концу XIX века), в 60—70-х гг. — антрациклинов и комбинированной химиотерапии, в 90-х гг. — таксанов и, наконец, в первой декаде нынешнего тысячелетия — анти-HER2-терапии. В настоящее время лекарственные методы лечения РМЖ подразделяются на эндокринную терапию (гормонотерапию), цитотоксическую терапию (химиотерапию) и так называемую таргетную терапию. Различные методы системного воздействия могут использоваться самостоятельно, в том числе назначаться последовательно, а также комбинироваться друг с другом в зависимости от конкретной клинической ситуации. Перечень лекарственных средств, используемых при РМЖ, насчитывает больше наименований, чем для лечения любой другой солидной опухоли. В данном разделе рассмотрены основные характеристики препаратов и наиболее значимые результаты их изучения [1—3].

Эндокринная терапия (гормонотерапия)

Основной целью эндокринной терапии опухолей вообще и РМЖ в частности является устранение или ослабление про-

дукции гормонов, поддерживающих опухолевый рост, а также нейтрализация их активности.

С точки зрения нормальной физиологии состояние и функционирование молочных желез на протяжении всей жизни женщины регулируется с помощью различных гормонов, продуцируемых железами внутренней секреции (яичники, надпочечники, гипофиз, гипоталамус, щитовидная железа). Большинство этих гормонов являются стероидными и имеют одного и того же предшественника — холестерин. Гормональная регуляция представляет собой сложный механизм эндокринных взаимодействий, осуществляющихся по принципу «обратной связи». С достижением половой зрелости в женском организме происходит повышение концентрации эстрогенов, которые имеют большое значение для роста, дифференцировки и функционирования многих органов. В молочной железе эстрогены стимулируют рост и дифференцировку эпителия протоков, индуцируя митотическую активность цилиндрических клеток и стимулируя рост соединительной ткани. Частичная инволюция молочных желез с наступлением менопаузы связана с прекращением функционирования яичников, являющихся основными продуцентами эстрогенов у женщин детородного возраста. Однако в менопаузальном возрасте некоторое количество эстрогенов образуется за счет ароматизации андрогенов, происходящей в жировой ткани, мышцах, во внутренних органах (рис. 2.1).

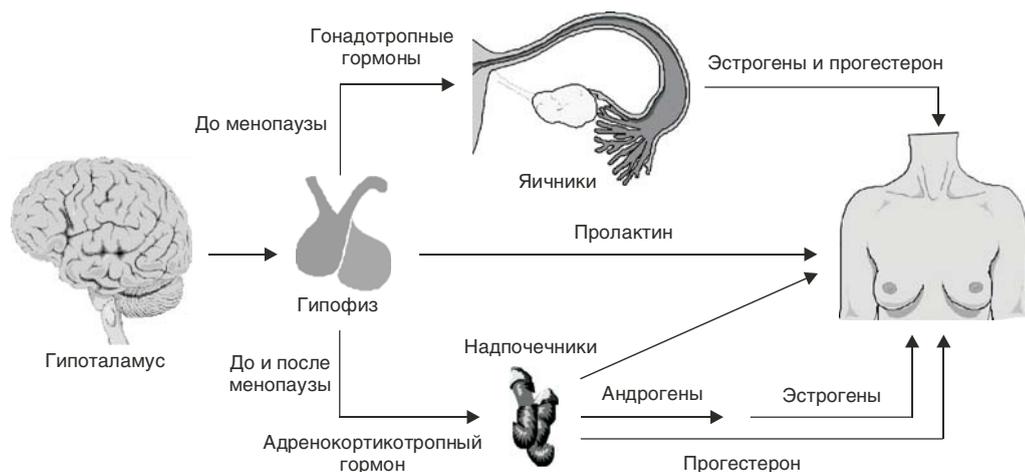


Рисунок 2.1. Основные механизмы гормональной регуляции функции молочных желез.

Основной механизм действия эстрогенов одинаков для всех стероидных гормонов и заключается в следующем. Эстрогены диффундируют через клеточную мембрану и связываются со специфическими белками ядерного РЭ. Активированный стероидно-рецепторный комплекс подвергается конформационным изменениям и реагирует с ядерным хроматином, инициируя процесс транскрипции РНК. В результате синтезируются специфические белки, участвующие в регуляции разнообразных физиологических реакций. В отсутствие эстрогенов РЭ не активен. Выделяют два пути активации транскрипции эстрогеновым рецептором. Оба относятся к геномным и делятся на классический и неклассический. Существует также третий механизм работы эстрогеновых рецепторов — негеномный. Его эффекты не опосредуются через транскрипционные процессы, а реализуются через внутриклеточные сигнальные пути при участии киназных ферментов. Таким образом, основным субстратом эндокринной зависимости нормальных клеток молочной железы является РЭ, представляющий собой активируемый гормонами белок, способный в комплексе с эстрогенами влиять на клеточную пролиферацию.

Ключевая роль эстрогенов в возникновении и прогрессировании РМЖ сегодня является научно установленным фактом, хотя тонкие патогенетические механизмы

этого влияния до конца не расшифрованы. Основными продуцентами эстрогенов в организме женщины служат яичники, однако у женщин, достигших менопаузы, эстрогены могут образовываться экстрагонадно путем ароматизации андрогенов, в результате чего их высокая концентрация может создаваться *in situ*, то есть непосредственно в опухоли и ее ближайшем окружении. Пролiferация клеток РМЖ запускается с помощью тех же механизмов, что и в ткани здоровой молочной железы. По мнению Н. Н. Блохина, клетки РМЖ в ряде случаев сохраняют сходство с нормальными, и именно это обстоятельство делает их чувствительными к эндокринным воздействиям [4]. Различие заключается лишь в том, что в нормальной клетке молочной железы экспрессия РЭ незначительна, в то время как в опухолевых клетках она может быть повышена многократно (гиперэкспрессия). Около 60% опухолей у женщин моложе 50 лет и около 80% опухолей у женщин старше 50 лет характеризуются гиперэкспрессией РЭ. Методом выбора при лечении гормонозависимого РМЖ является эндокринная терапия, при этом частота объективных эффектов может составлять 20—40% в зависимости от варианта терапии и предшествующего лечения, а продолжительность эффектов в среднем составляет 8—14 мес, но у отдельных больных может достигать нескольких лет [5].

Наряду с РЭ имеет значение и присутствие рецепторов прогестерона (РП). Основная физиологическая роль прогестерона, вырабатываемого главным образом желтым телом, заключается в трансформации эндометрия и подготовке матки к восприятию оплодотворенной яйцеклетки и вынашиванию плода. В ткани молочной железы прогестерон уменьшает проницаемость капилляров, снижает отек соединительнотканной стромы, ассоциирующийся с определенными фазами менструального цикла, тормозит пролиферативную активность эпителия протоков. Одним из значимых при РМЖ биологических эффектов прогестерона является его влияние на синтез эстрогенов и андрогенов путем подавления продукции гипоталамического фактора — гонадотропин-рилизинг-гормона (или гонадолиберина; ГРГ), — вызывающего высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ). Прогестерон стимулирует также аутокринную секрецию трансформирующего фактора роста α и эпидермального фактора роста, уменьшает секрецию трансформирующего фактора роста β и инсулиноподобного фактора роста типа I. Данные о канцерогенных свойствах прогестагенов, в том числе по отношению к молочной железе, противоречивы. Рецептор прогестерона является продуктом гена, индуцируемого эстрогенами, и его присутствие в клетке указывает на интактные пути, зависящие от РЭ. В структуре и свойствах РЭ и РП имеется много общего. Эти рецепторы взаимосвязаны и функционально [6].

Несмотря на многообразие и различные механизмы действия, основная роль всех известных в настоящее время методов гормонотерапии РМЖ сводится, в конечном счете, к уменьшению влияния эстрогенов на опухолевые клетки. По механизму действия основные виды современной гормонотерапии РМЖ можно подразделить следующим образом.

- Блокада рецепторов эстрогенов (антиэстрогены):
 - ◊ селективные модуляторы РЭ (тамоксифен, торемифен);
 - ◊ селективные инактиваторы РЭ (фулвестрант).
- Подавление синтеза эстрогенов:

- ◊ ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксместан);
- ◊ исключение функции яичников:
 - овариэктомия;
 - облучение яичников;
 - аналоги ГРГ (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин).
- Препараты других групп (прогестагены, эстрогены, андрогены).

Антиэстрогены

Идея связывания РЭ веществами, похожими на эстрогены по структуре, но отличными от них по свойствам, легла в основу создания целой группы так называемых селективных модуляторов РЭ — антиэстрогенов. Комплекс «антиэстроген + РЭ» является функционально неполноценным и по своему взаимодействию с ДНК отличается от комплекса физиологического эстрогена с рецептором. Это приводит к образованию аномальных белков и подавлению эстрогенной регуляции опухолевого роста. Кроме того, связывание антиэстрогена с рецепторами уменьшает количество свободных рецепторов, что также предотвращает стимуляцию пролиферации опухолевых клеток [6].

Исторически антиэстрогены впервые появились в 50-х гг. прошлого столетия в качестве контрацептивов, однако не проявили в этой роли ожидаемой эффективности. В 1990-х гг. предпринимались многочисленные попытки создания новых антиэстрогенов с улучшенными свойствами (более эффективных, с меньшими агонистическими свойствами), однако обнадеживающие результаты доклинических исследований не подтверждались в дальнейшем в клинических исследованиях II и III фаз. В настоящее время эта группа препаратов подразделяется на селективные модуляторы РЭ (в повседневной практике в настоящее время используются два представителя этой подгруппы — тамоксифен и торемифен) и селективные инактиваторы РЭ, единственным представителем которых является фулвестрант. Селективные модуляторы РЭ могут применяться как у женщин в менопаузе, так и при сохранной функции яичников.

Тамоксифен

Несмотря на многолетнюю историю применения (одобрен FDA в 1977 г. для лече-