

ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛПУ Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк, Украина

Реферат. *Гормональное лечение остается стандартным методом первичной терапии женщин, больных раком молочной железы, с положительными рецепторами в опухоли. Разработка новых более эффективных гормональных препаратов позволяет продлить время момента постановки диагноза до дальнейшей прогрессии. Считается, что наблюдающая в последнее время тенденция к выживаемости обусловлена, по крайней мере, частично, внедрением в клиническую практику ингибиторов ароматазы. Однако имеются множество публикаций, посвященных различным гормональным препаратам, не уступающих по эффективности ингибиторам ароматазы. Целью данного исследования является оценка применения различных видов гормональной терапии при раке молочной железы.*

Ключевые слова. *Рак молочной железы, гормонотерапия.*

Прошло уже более 100 лет с тех пор, как George Beatson, хирург из Глазго, впервые опубликовал детальное описание удачного лечения трех больных распространенным раком молочной железы (РМЖ) с помощью овариэктомии (Beatson G., 1986). Во времена G.Beatson'a еще не знали о гормонах и, тем более, гормонах, вырабатываемых в яичниках. Опираясь на ветеринарный опыт кастрации коров, он интуитивно угадал вероятность атрофии молочных желез (включая опухоль) и у овариэктомированных женщин.

В течение последующего периода были предложены другие методы гормонотерапии рака молочной железы, в том числе хирургические: адrenaлэктомия (Huggins and Dao, 1953), и лекарственные: с введением фармакологических доз андрогенов (Ulrich, 1939), эстрогенов (Haddow et al., 1944), прогестиннов (Escher and White, 1951), а также использование ингибиторов продукции или действия эстрогенов, таких как ингибиторы ароматазы (Griffiths et al., 1973), антиэстрогены (Cole et al., 1971), антипрогестины (Romien et al., 1987) и агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона (Klijn and Dejong, 1982). В настоящее время гормонотерапия является одним из основных компонентов комплексного лечения метастатического рака молочной железы.

По мере прогресса эндокринологии, открытия механизма регуляции выработки гормонов яичниками, выявления других источников продукции эстрогенов, появились многочис-

ленные методы эндокринотерапии, основанные, однако, на одной идее – купирование эстроген-зависимости при раке молочной железы.

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 рецепторотрицательных опухолей в небольшом проценте случаев (около 11%) гормонотерапия может быть успешной [24].

Снижение уровня эндогенных эстрогенов после овариэктомии или назначения антиэстрогенов сопровождается в течение первой неде-

ли резким падением уровня пролиферативной активности в опухоли, что проявляется, например, уменьшением отека и напряжения в инфильтрированных тканях. Поэтому многие больные отмечают облегчение клинических симптомов заболевания уже в первые дни лечения (Nordenskjold B. Et al., 1976).

Выявление **рецепторов стероидных гормонов** (эстрогенов, прогестерона) на поверхностной мембране клеток рака молочной железы открыло большие перспективы. Их определение в значительной степени облегчает подбор больных для последующей гормонотерапии, и они в настоящее время являются важнейшими параметрами, характеризующими гормоночувствительность. 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 (аблятивного или аддитивного). И, наоборот, в случае эффекта с высокой вероятностью можно ожидать ответа на гормонотерапию 2-й линии. Средняя продолжительность ответа на гормонотерапию обычно колеблется от 12 до 18 месяцев, но у отдельных больных может продолжаться от 3 до 10 лет. Практически важным для лекарственного лечения является время оценки лечебного эффекта. **Эффективность гормонотерапии следует оценивать не ранее, чем через 6-8 недель лечения**. Прерывать лечение в более ранние сроки можно только при наличии абсолютной убежденности в прогрессировании процесса. Необходимо помнить, что в случае метастазов в кости и печень рекомендуется оценивать лечебный эффект даже позднее – через 10-12 недель.

Первоначально (в 70-х годах) антиэстрогены разрабатывались как противозачаточные средства. Однако оказалось, что препараты этой группы обладают противоположным действием – вызывают овуляцию у бесплодных женщин. Позже обнаружилось, что они способны также приводить к регрессу рака молочной железы, и один из них – тамоксифен, стал препаратом выбора при гормонотерапии метастатического рака этой локализации. Более того, из-за способности увеличивать продолжительность жизни некоторых групп больных (постменопаузальные больные с метастазами в регионарных

лимфоузлах) тамоксифен стал основным при системном адъювантном лечении операбельного рака молочной железы. Поэтому синтез и выявление противоопухолевой активности тамоксифена является, вне всяких сомнений, одним из важнейших достижений в онкологии в XX столетии.

Кроме того, лечение тамоксифеном сопровождается выделением большого количества паракринных ингибиторных факторов, в том числе трансформирующего фактора роста (TGF- β) (Lippman M.E. et al., 1986). Этим, в частности, объясняется наличие лечебного эффекта тамоксифена при ER негативных опухолях.

Наиболее частым осложнением при лечении тамоксифеном является умеренная тошнота. Рвота бывает крайне редко. Тошнота обычно исчезает через несколько недель лечения и может быть значительно уменьшена приемом препарата после еды. Приливы наблюдаются у значительной группы больных, однако исключительно редко бывают выраженными в такой степени, что требуют прекращения лечения. Неспецифические общие реакции (головные боли, головокружение), а также гематологическая токсичность (тромбоцитопения и лейкопения), как правило, не бывают клинически значимыми. Достаточно частым и основным осложнением Тамоксифена является то, что он действует на матку как агонист, что приводит к увеличению развития рака эндометрия (Bernstein L., Dearden D, Cerhan JR, et al. 1999). В настоящее время **адъювантная терапия** тамоксифеном в течение 5 лет не является «золотым стандартом».

С целью уменьшения побочных эффектов тамоксифена и ралоксифена, в Финляндии был разработан новый препарат торемифен (**Фарестон**®, «Orion Corporation»), имеющий, согласно экспериментальным и клиническим данным, ряд преимуществ. Во-первых, в результате стабилизации структурной формулы тамоксифена за счет присоединения атома хлора достигается большая устойчивость молекулярной структуры препарата к метаболическим изменениям, в том числе гипероксидации, в организме. Во-вторых, онкогенный и гепатотоксический эффекты торемифена отмечаются гораздо реже.

Торемифен, в отличие от тамоксифена, является идеальным представителем СЭРМ: как антагонист действует в молочной железе, в матке, в почке, и как агонист – в отношении печени

и костной ткани (Di Salle E., Zaccaro T., Ornati G. 1990).

По химической структуре торемифен представляет собой нестероидное производное трифенилэтилена — (Z)-4-хлор-1,2-дифенил-1-[4-[2-(ди-метиламино)этокси]-фенил]-1-бутен, выпускается в виде цитрата. Как и тамоксифен, торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает антиэстрогенный (или эстрогеноподобный) эффект в зависимости от длительности лечения, нозологической формы, пола пациента, органа-мишени и других особенностей. Торемифен конкурентно связывается с рецепторами к эстрогенам и тормозит эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и репликации клеток. На экспериментальных моделях показано, что эффект от использования препарата в высоких дозах опосредован преимущественно антиэстрогенным действием. Однако нельзя исключить, что и другие механизмы (изменения экспрессии генов, секреция факторов индукции апоптоза, влияние на кинетику клеточного цикла) также могут играть определенную роль в лечебных эффектах препарата. Под влиянием торемифена отмечается умеренно выраженное снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП в сыворотке крови, хотя этот факт не влияет на частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наряду с высокой эффективностью в лечении запущенного рака молочной железы было продемонстрировано, что торемифен является эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения РМЖ.

IBCSG (Международная группа по исследованию РМЖ) провела два рандомизированных исследования по сравнению торемифена 60 мг и тамоксифена 20 мг у женщин в перименопаузе и постменопаузе, которым было проведено хирургическое лечение ранней стадии узловой формы РМЖ. По прошествии среднего периода наблюдения 5,5 лет, 1035 больных были отобраны для анализа. Из них 75% имели ЭР + опухоли, а 81% – ранее проходили вспомогательную химиотерапию. Торемифен и тамоксифен обеспечили аналогичные уровни безрецидивной выживаемости, как общей популяции больных, так и среди больных ЭР+. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости при приеме торемифена и тамоксифена составлял 72% и 69%, соответственно, в общей популяции, 76% и 72%

– в группе ЭР+, соответственно.

Эти данные еще раз доказывают, что торемифен эффективен в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения РМЖ. Учитывая потенциально высокий риск вторичного рака при приеме тамоксифена, что является существенной проблемой для женщин, получающих длительную гормонотерапию, торемифен может в данном случае оказаться удобным вариантом лечения.

Более того, торемифен обладает высокой долгосрочной безопасностью, характеризуется более низкой частотой развития РЭ, инсульта, ТЭЛА, тромбоза глубоких вен и катаракты, чем в случае с тамоксифеном.

У женщин в менопаузе интенсивность синтеза стероидов в яичниках снижается, и эстрогены, в основном, продуцируются в периферических тканях (жировой, мышечной, печени, надпочечниках), где стероидный продукт надпочечников андростендион превращается в эстрон и далее в эстрадиол. Превращение андрогенов в эстрогены происходит под воздействием ферментного комплекса ароматазы, состоящего из гемопротейна цитохрома P450 и флавопротеина. Наряду с действием в периферических тканях, ароматаза активна и в самой опухолевой ткани молочной железы, обеспечивая локальный источник эстрогенов, поэтому ингибирование этого фермента, вероятно, в большей степени может обеспечить «полную» блокаду эстрогенов, чем, например, хирургическое удаление эндокринных желез [1].

Следует помнить, что в отличие от антиэстрогенов, которые могут быть назначены как пациенткам в менопаузе, так и менструирующим женщинам, ингибиторы ароматазы показаны только пациенткам в состоянии менопаузы (искусственной или естественной). Прием ингибиторов ароматазы при сохранной функции яичников неминуемо приведет к повышению овариального синтеза эстрогенов в ответ на снижение их концентрации в плазме за счет уменьшения синтеза в тканях.

Аминоглютетимид, один из первых представителей этой группы, появился сначала как противосудорожное средство. В 70-е гг. было показано, что аминоглютетимид способен угнетать синтез кортикостероидов, и интерес к нему, уже как к противоопухолевому препарату, возрос. Однако, из-за целого ряда побочных эффектов, вызываемых аминоглютетимидами, до настоя-

щего времени ингибиторы ароматазы оставались на третьем месте после антиэстрогенов и прогестингов. Наиболее клинически значимы увеличение веса, развитие лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, тошнота и рвота, сонливость, головокружения, кожная сыпь, общая слабость, судороги в мышцах, потливость, ощущения приливов, отеки и др.

Наряду с аминоклотетимидом, сегодня созданы и находятся на различных этапах клинических испытаний другие ингибиторы ароматазы. Некоторые из них, согласно предварительным данным, обещают быть более эффективными и менее токсичными. В Украине сегодня доступны для клинического применения летрозол (Фемара) и анастрозол (Аримидекс).

По химическому строению известные сегодня ингибиторы ароматазы можно разделить на две большие группы: стероидные и нестероидные (табл. 1).

Таблица 1

Ингибиторы ароматазы

	Стероидные	Нестероидные
Первое поколение	4-гидроксиандростендион	Аминоклотетимид
Второе поколение	Пломестан Экземестан	Роглетимид Фадрозол
Третье поколение		Ворозол Летрозол Анастрозол

По механизму действия, они делятся на конкурентные, вызывающие временную блокаду фермента, и «суицидные», необратимо связывающиеся с активными участками ароматазы. «Суицидные препараты имеют исключительно стероидную природу, а конкурентные могут быть как стероидными, так и нестероидными. Нестероидные препараты, в свою очередь, могут обладать как селективным (действуют только на фермент ароматазу), так и неселективным действием (угнетают синтез других гормонов, в частности – глюко- и минералокортикоидов). Выше мы уже упомянули о первом представителе группы ингибиторов ароматазы – аминоклотетимиде, который относится к группе неселективных нестероидных ингибиторов ароматазы, обратимо блокирующих этот фермент.

Представителями нестероидных ингибиторов ароматазы третьего поколения являются летрозол, ворозол и анастрозол.

Летрозол представляет собой синтетическое производное бензгидрилтриазоля. Препарат

практически полностью (более чем на 98,8%) блокирует цитохром P450 ароматазы и обладает большей селективностью, по сравнению с аминоклотетимидом, форместаном и фадрозолом, существенно снижая концентрацию в плазме эстрадиола, эстрогена и эстрон сульфата и не влияя на содержание других гормонов [6, 7, 8, 9].

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. Этим объясняется как большая, по сравнению с мегестрол ацетатом и аминоклотетимидом, эффективность летрозола, так и дозовая зависимость при применении последнего.

В качестве гормонотерапии второй линии летрозол в дозе 2,5 мг/сут. значительно превзошел мегестрол ацетат по эффективности (частота полных и частичных регрессий составила 24% и 16%, соответственно), обеспечивая большую продолжительность объективных эффектов и стабилизации болезни, снижая риск безуспешного лечения и прогрессирования.

Следует отметить также, что летрозол был активен у 1 из 4 (28,6%) больных с прогрессированием после предшествующей эндокринной терапии (чаще тамоксифеном), в то время как мегестрол ацетат был эффективным лишь у 15,4% больных этой категории. Частота объективных эффектов у больных с преимущественно висцеральными метастазами была также выше при использовании летрозола (16,2% и 7,8%, соответственно).

Летрозол гораздо лучше переносился больными, вызывая значительно меньшее, в сравнении с мегестрол ацетатом, количество серьезных побочных эффектов, в том числе летальных исходов, угрожающих жизни событий и эпизодов госпитализаций (10% и 29%, соответственно). Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (6% и 4%), головные боли (7% и 5%), периферические отеки (6% и 4%), ощущения приливов (5% и 4%), общая слабость (5% и 6%), прибавка веса 2% и 9%) (цифры приведены в сравнении летрозол vs мегестрол ацетат). Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы зафиксированы у 10% и 20% пациенток, принимавших, соответственно, летрозол и мегестрол ацетат.

Таким образом, в рамках III фазы клинических испытаний летрозол продемонстрировал явные преимущества перед аминоклотетими-

дом и мегестрол ацетатом при проведении второй линии гормонотерапии (после тамоксифена) как с точки зрения эффективности, так и токсичности. В настоящее время близко к завершению рандомизированное исследование, в котором эффективность летрозолола сравнивается с тамоксифеном при проведении первой линии гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы в постменопаузе. Публикация результатов этого исследования ожидается в ближайшее время.

Анастрозол также является нестероидным селективным ингибитором ароматазы третьего поколения, блокируя *in vivo* 98,1% фермента. Исследование, которое называлось АТАС (Arimidex or Tamoxifen Alone or in Combination – сравнение аримидекса и тамоксифена по отдельности и в сочетании), началось в 1999 году и предположительно закончится в 2011 году. Целью проводимого исследования является выяснение эффективности отдельного и сочетанного применения аримидекса и тамоксифена у пациенток с ранними стадиями гормонально-позитивного рака молочной железы. В исследовании участвовало 9300 пациенток в постменопаузе с ранними стадиями гормонально-позитивного рака молочной железы, которые только что прошли первый этап лечения (операцию с или без химио- и радиотерапии). Пациенткам назначался либо аримидекс, либо тамоксифен, либо оба препарата сразу. Исследователи наблюдали за пациентками в течение 5 лет. Они отмечали: какие побочные эффекты встречались в каждой группе пациенток, и как часто наблюдался рецидив рака, метастазирование или летальный исход. Исследователи продолжают наблюдать за этими пациентками еще 5 лет.

Представим полученные результаты данного исследования.

При отдельном применении аримидекс оказался намного эффективнее, чем тамоксифен:

- в снижении риска рецидива рака,
- в снижении риска распространения рака (метастазирования),
- в снижении риска развития нового рака в другой молочной железе.
- в снижении риска летального исхода от рака.

Аримидекс при отдельном применении оказался намного эффективнее, чем сочетание аримидекса с тамоксифеном. Улучшения отмечались у пациенток с различными типами гормонально-позитивного рака: эстроген-

позитивного, прогестерон-позитивного и их сочетание. У пациенток, принимавших аримидекс отмечалось меньше проявлений менопаузы и меньше случаев рака матки, тромбозов и инсультов. Однако при приеме аримидекса отмечалось большее число болей в суставах и переломов костей.

Аримидекс, кроме своих преимуществ, обладает и побочными эффектами. Среди наиболее часто встречающихся нежелательных проявлений аримидекса, которые наблюдались у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы в постменопаузе, отмечались: приливы, суставные боли, слабость, перемены настроения, боли в горле, тошнота и рвота, депрессия, повышенное артериальное давление, остеопороз, отеки рук и ног, головная боль.

Таким образом, два представителя нестероидных ингибиторов ароматазы третьего поколения – анастрозол и летрозол – продемонстрировали сегодня значительные возможности в лечении больных диссеминированным раком молочной железы.

Вторая группа ингибиторов ароматазы, имеющих стероидную природу, включает 4-гидроксиандростендион (4-ОНА), пломестан и экземестан.

4-ОНА (Лентарон, Форместан) является наиболее полно 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 аминоклотегимиды. 4-ОНА на 85% ингибирует процесс ароматизации в периферических тканях, снижая продукцию эстрадиола на 65%. Эффективность его в первой линии гормонотерапии сравнима с таковой для 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). В качестве гормонотерапии второй линии он эффективен у 23-26% больных. Основное неудобство в использовании связано не с пероральной формой введения: у 2-4% больных асептические абсцессы в месте инъекции являются причиной отмены препарата [19].

Стероидными ингибиторами ароматазы

второго поколения являются Пломестан и Экземестан, которые после перорального приема вызывают длительное необратимое связывание ароматазы, сохраняющееся, несмотря на сравнительно быструю элиминацию препаратов из плазмы.

Экземестан вступает в ковалентное взаимодействие с ароматазой в ходе первого цикла окисления, что приводит к эффективному селективному необратимому ингибированию фермента, при этом может отсутствовать эффект перекрестной устойчивости по отношению к нестероидным ингибиторам ароматазы. В суточной дозе 200 мг экземестан проявил себя как перспективный препарат третьего поколения для лечения постменопаузальных больных с прогрессирующим раком молочной железы на фоне приема ингибиторов ароматазы, что подчеркивает отсутствие эффекта перекрестной резистентности при замене нестероидного ингибитора ароматазы стероидным ингибитором [20]. Препарат хорошо переносился: основными побочными эффектами были ощущения приливов и тошнота [21].

На ASCO в 2000 г. опубликованы результаты изучения экземестана (25 мг/сут.), в сравнении с тамоксифеном (20 мг/сут.) при проведении первой линии гормонотерапии у постменопаузальных больных. Гормонотерапия экземестаном была более результативной: время до прогрессирования (8,9 и 5,2 мес., соответственно), частота объективных эффектов (42% и 16%) и длительной стабилизации (58% и 31%) отличались в пользу нового ингибитора ароматазы. Спектр токсичности был примерно одинаков, за исключением ощущения приливов, которые при приеме тамоксифена регистрировались чаще.

Таким образом, новые ингибиторы ароматазы, согласно имеющимся данным, имеют несомненный потенциал в лечении диссеминированного рака молочной железы, а также рака молочной железы с прогностически неблагоприятными факторами. Два представителя этой группы, анастрозол и летрозол, обладая большей или равной эффективностью, имеют несомненные преимущества с точки зрения переносимости и сегодня прочно заняли первую линию гормонотерапии, оттеснив традиционно использовавшиеся с этой целью прогестины. Торемифен же, может являться эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buzdar AU. Role of aromatase inhibitors in

advanced breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 1999, 6, 219-225.

2. Cocconi G. First generation aromatase inhibitors - aminoglutethimide and testolactone. *Breast cancer Res Treat*, 1994, 30, 57-80.

3. Buzdar AU, Smith R, Vogel C, et al. Fadrozole HCL (CGS-16949A) versus megestrol acetate treatment of postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 1996, 77, 2503-2513.

4. 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.

5. Howell A, Downey S, Anderson E. New endocrine therapies for breast cancer. *Eur J Cancer*, vol. 32A, No. 4, 576-588, 1996.

6. Dowsett M et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozol (CGS 20276) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Research* 1995, 1, 1511-1515.

7. Bhatnagar A et al.: Inhibition of aromatase in vivo and in vitro by aromatase inhibitors. *J Enzym Inhib* 1990, 4, 179-186.

8. Bhatnagar A et al.: Pharmacology of non-steroidal aromatase inhibitors. In Pasqualini JR, Katzenellenbogen BS (eds.): *Hormone-dependent cancer*. Marcel Dekker, 1996, 155-168.

9. Trunet P et al.: Open dose-finding study of a new potent and selective non-steroidal aromatase inhibitor, CGS 20267, in healthy male subjects. *J Clin Endo Metab*, 1993, 77(2), 319-323.

10. Dombernovsky 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.

11. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized 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.

12. 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*, v.33, suppl.8, 1997, 150.

13. Jonat W, Howell A, Blomqvist CP, et al. A randomized 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.

14. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A., et al. Sig-

nificant 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.

15. 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.

16. 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.

17. Goss P, Wine E, Tannock I, et al. Vorozol vs Megase in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma who had relapsed following tamoxifen. Proc ASCO, 1997, 16, abstr.542.

18. Houston SJ. Rivizor vs aminoglutethimide in the second-line endocrine treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer following tamoxifen failure. Breast, 1997, 6, 244.

19. Stein R., Coombes C., Howell A. The basis of hormonal therapy of cancer. In: Oxford Textbook of Oncology/ Ed. M. Peckham et al. Oxford Medical Publication. 1995. 629-648.

20. Thuelrimann B, Paridaens R, Serin D, et al. Third line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicenter multinational study - Exemestane Study Group. Eur J Cancer 33: 1767-1773, 1997.

21. Kvinnsland S, Ankler G, Dirix LY, et al. Antitumor efficacy of exemestane, a novel irreversible oral aromatase inhibitor in postmenopausal patients with metastatic breast cancer, failing tamoxifen. Br Cancer Res Treat 46:55, 1997 (abstr).

*Г.В.Бондар, І.Є.Сєдаков, С.О.Алієва,
Є.В.Бутенко, С.К.Кульков*

ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Донецький обласний протипухлинний
центр, Донецьк, Україна*

Реферат. Гормональне лікування залишається стандартним методом первинної терапії

жінок, хворих на рак молочної залози, з позитивними рецепторами в пухлині. Розробка нових більш ефективних гормональних препаратів дозволяє продовжити час моменту постановки діагнозу до подальшої прогресії. Вважається, що тенденція до виживання, яка спостерігається останнім часом, обумовлена, принаймні, частково, впровадженням у клінічну практику інгібіторів ароматази. Однак є безліч публікацій, присвячених різним гормональним препаратам, які не уступають за ефективністю інгібіторам ароматази. Метою даного дослідження є оцінка застосування різних видів гормональної терапії при раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, гормонотерапія.

*G. V. Bondar, I. E. Sedakov, S. O. Alieva,
E. V. Butenko, S. K. Kulkov*

HORMONAL THERAPY OF THE BREAST CANCER

*Donetsk regional oncology center, Donetsk,
Ukraine*

Abstract. Standard method of primary therapy of women which sick of breast cancer with positive receptors in a tumor there is a hormonal treatment. To prolong time of the moment of statements diagnosis to the further progression working out of new more effective hormonal preparations allows. It is considered that tendency to survival rate observing recently is caused introduction in clinical practice of inhibitors aromatases, at least, partially. However are available set of publications which devoted to various hormonal preparations and inhibitors not conceding to efficiency aromataza. Estimation of application of various kinds hormonal therapy at breast cancer is objective of this research.

Key words: breast cancer, hormonal therapy.