

---

## **ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ОЦЕНКЕ СПОСОБОВ ВЫКЛЮЧЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**С.К. Джубалиева, К.К. Пугачев**

ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

**Ю.П. Козлов**

Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

**Т.Л. Хаманн**

ГУ Городская онкологическая больница № 62  
Департамент здравоохранения г. Москвы

В работе отражен эффект применения золадекса в лечении больных раком молочной железы. Выявлена успешность лечения тяжелого кастрационного (климактерического) синдрома у больных раком молочной железы. Кроме того, действие этого препарата весьма напоминает эффект гипофиз-эктомии. Показатели гормонального статуса при применении золадекса демонстрируют реальную способность препарата системного воздействия на сывороточным уровне гормонов репродукции без использования хирургического или лучевого вмешательства.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, климактерический синдром.

Рак молочной железы занимает в России одно из первых мест среди заболеваний женщин. Очень часто рак молочной железы распознается на поздних стадиях, когда в организме уже существует большое количество метастазов.

Основными факторами в развитии рака молочной железы являются неблагоприятная экология окружающей среды, наследственность в плане онкологии, количество родов и аборт, количество оперативных вмешательств на молочной железе, гормональные нарушения. Нельзя забывать о доброкачественных процессах в молочной железе.

Ведущими факторами, которые способствуют развитию онкологического процесса в молочной железе, являются также профессиональные вредности, а также играет значительную роль проживание вблизи производственных объектов. Изучение данного заболевания выявило, что женщины чаще имеют контакт с нефтепродуктами, подвергаются на работе перегреванию и переохлаждению, т.е. имеют профессиональные вредности.

Одной из главных особенностей развития современного общества явилось широкое вовлечение женщин в общественное производство, что привело к значительному изменению их социального статуса и репродуктивного поведения. Современный тип репродуктивного поведения, ориентированный на низкую рождаемость, превратился в фактор онкологического риска.

Жительницы городов и представительницы высокой социально-экономической группы болеют чаще. Это обусловлено высокой степенью невротизации, пребыванием этих женщин в условиях стресса, что способствует постоянному напряжению гипофизарно-гипоталамической системы.

В практике лечения больных раком молочной железы значительное место занимают мероприятия, направленные на коррекцию эндокринного репродуктивного статуса пациентов [1, 2, 3, 4, 5]. Основным традиционным методом подобного рода воздействия до сих пор остается хирургическая кастрация, проводимая у женщин детородного возраста, а также у пациенток пре- и перименопаузе, страдающих запущенными формами рака молочной железы. Альтернативными способами снижения концентрации половых гормонов, секретируемых тканью яичников, до уровня менопаузы, являются метод лучевой кастрации и метод медикаментозного воздействия аналогами гонадотропин-релизинг-фактора. Наиболее часто в течение 10—15 лет с этой целью применяется фармакологический препарат золадекс [3, 7]. Лечебный эффект овариоэктомии связывают с уменьшением стимулирующего рост опухоли воздействия высоких концентраций эстрадиола и, возможно, прогестерона [3, 8, 10]. Кроме того, успешное использование антиэстрогенных препаратов, таких как тамоксифен, аминоглютетимид, аримидекс, экземестан в онкологической практике, также тесно связано с достижением состояния менопаузы [2, 3, 4, 5, 6, 9].

**Целью нашего исследования** является анализ параметров гормонального статуса пациенток, страдающих раком молочной железы, при различных вариантах способов выключения функции яичников.

*Напомним основные показатели «лабораторной нормы менопаузы»:*

- 1) уровни LH и FSH составляют соответственно более 8,0 мкЛ/мл и 17,0 мкЛ/мл;
- 2) коэффициент соотношения показателей концентраций FSH/LH составляет более 1,0;
- 3) уровень эстрадиола менее 30,0 пкг/мл;
- 4) уровень прогестерона менее 0,4 нг/мл.

Гормональные показатели пациенток контрольной группы полностью соответствовали данным параметрам, тогда как в аналогичной возрастной группе больных раком молочной железы имелись отклонения от приведенных норм. Причину этих отклонений мы относим за счет системного возмущающего влияния на стероидогенез, вносимого раковой болезнью. Следует отметить, что назначение антиэстрогенов и их регулярный прием (например, тамоксифена), как правило, обеспечивает (хотя бы на первых порах) быстрое изменение показателей до «менопаузальной нормы». Указанные отклонения не имели принципиального свойства, которое бы препятствовало лабораторному отличию наблюдений больных с сохраненной функцией яичников и с отсутствием таковой.

Лучевой метод выключения функции яичников, по нашим данным, у каждого четвертого больного не приводит к желаемому эффекту. При этом, вероятно, аменорея (дисменорея), явившаяся следствием подобного рода процедуры, на самом деле, может быть лишь проявлением овариальной дисфункции, но никак не отражением состояния лучевой атрофии. Примерно у трети больных по-

сле проведения сеансов лучевой кастрации сохранялась относительно высокая сывороточная концентрация эстрадиола (табл. 1, табл. 3, табл. 4). Этот факт, несомненно, может расцениваться как свидетельство недостаточной эффективности указанного способа лечения, что подтверждается, в частности, критериями статистического анализа (табл. 2). К сожалению, в данном варианте весьма сложно оценить вклад компонента патологического стероидогенеза в этот концентрационный показатель. При этом следует подчеркнуть, что попытка учесть только внешние атрибуты комплекса симптомов без измерения уровня гормонов в сыворотке крови может привести к ошибочным заключениям об истинном состоянии гормонального статуса и тем самым определить неверную тактику при осуществлении гормональной терапии больных раком молочной железы. К большому огорчению, вывод напрашивается сам собой — нельзя исключить случаев, когда прием тамоксифена может способствовать лишь лечению ановулярного бесплодия, вызванного лучевым воздействием, и при этом стимулировать рост раковой опухоли.

Таблица 1

**Лабораторные показатели эстрадиола при III б стадии рака МЖ**

Группы	n	Выше 30,0 пкг/мл	«Средние» E <sub>2</sub> , пкг/мл	«Интервалы» E <sub>2</sub> , пкг/мл
III — менопауза	44	7 (16%)	17,1 ± 1,5	9,0—46,5
IV — после лучевой кастрации	36	11 (31%)	29,8 ± 4,8	9,0—142,5
V — после хирургической кастрации	40	2 (5%)	12,8 ± 1,4	9,0—50,8
VI — после применения золадекса	35	0 (0%)	10,7 ± 0,5	9,0—18,9

*Примечание:* «средние» — средние значения концентраций эстрадиола в группах; «интервалы» — минимальная и максимальная концентрации эстрадиола в группах.

Вероятно, мы не вправе выносить однозначное заключение относительно метода лучевой кастрации, широко применяемого для лечения больных раком молочной железы. Однако если бы возникла необходимость выбора варианта гормонального лечения для близкого человека, лучевое выключение функции яичников было бы нами отвергнуто по очевидной причине.

Таблица 2

**Критерии статистического анализа лабораторных показателей эстрадиола у различных групп пациентов**

Сравниваемые группы	Критерий $\chi^2$	Вероятность ошибки, p	t-критерий	Вероятность ошибки, p
1.2/III	2,02	не достоверно	2,02	менее 0,05
1.2/IV	6,72	менее 0,02	4,65	менее 0,01
1.2/V	2,21	не достоверно	8,73	менее 0,001
1.2/VI	*	*	1,45	не достоверно
III/IV	4,24	менее 0,05	4,68	менее 0,01
III/V	0,01	не достоверно	8,75	менее 0,001
III/VI	7,18	менее 0,01	1,57	не достоверно
IV/V	4,04	менее 0,05	9,70	менее 0,001
IV/VI	19,22	менее 0,001	4,47	менее 0,01
V/VI	7,72	менее 0,01	8,64	менее 0,001

*Примечание:* \* — группы идентичны.

Выбор между эндоскопическим методом хирургической кастрации и медикаментозным исключением функции яичников представляется намного более сложным. Неоспоримым преимуществом хирургической кастрации является реализация возможности удаления латентных метастазов яичников, что особенно важно при дольковом раке молочной железы. Известно, что именно при этом гистологическом типе рака молочной железы наиболее часто обнаруживают наличие овариальных метастазов. Следует отметить, что, если «чистый» дольковый рак встречается достаточно редко, то «дольковый компонент» при смешанных гистологических вариантах рака молочной железы отнюдь не такая уж редкость. Очевидно, что ни лучевая (стерилизующие дозы радиации не разрушают опухолевые клетки), ни медикаментозная кастрация не могут наравне с хирургическим методом обеспечить удаление метастатических очагов рака молочной железы, локализующихся в яичниках.

Принимая во внимание только лабораторные показатели, при III б стадии рака молочной железы хирургический и медикаментозный методы исключения функции яичников могут рассматриваться как примерно равнозначные, так как в каждом клиническом случае в результате лечения мы получаем гормональный статус, характерный для «менопаузальной» нормы.

Таблица 3

Лабораторные показатели эстрадиола при III б стадии рака МЖ

Группы	n	Выше 30,0 пкг/мл	«Средние» E <sub>2</sub> пкг/мл	«Интервалы» E <sub>2</sub> пкг/мл
III — менопауза	44	7 (16%)	17,1 ± 1,5	9,0—46,5
IV — после лучевой кастрации	36	11 (31%)	29,8 ± 4,8	9,0—142,5
V — после хирургической кастрации	40	2 (5%)	12,8 ± 1,4	9,0—50,8
VI — после применения золадекса	35	0 (0%)	10,7 ± 0,5	9,0—18,9

Примечание: «средние» — средние значения концентраций эстрадиола в группах; «интервалы» — минимальная и максимальная концентрации эстрадиола в группах.

Иначе обстоят дела в случае запущенного рака молочной железы — при генерализованном процессе отсутствие яичников не гарантирует «менопаузально-го» гормонального статуса. Более чем у половины (59%) таких пациенток, подвергшихся хирургической кастрации, хотя бы один гормональный показатель не соответствовал «менопаузальной» норме, а повышенный уровень эстрадиола найден более чем у 40% данной группы больных. Напротив, использование золадекса при запущенном раке молочной железы (во всяком случае, в нашей выборке) приводит, как и при III б стадии рака молочной железы, к «менопаузальным» параметрам гормонального статуса (табл. 4).

Несомненно, использование золадекса значительно расширяет возможности активно регулируемого гормонального воздействия при лечении раковой болезни. Этот фармакологический препарат замедляет рост новообразования через посредство целого ряда эндокринных механизмов:

1) снижая уровни периферических половых гормонов, продуцируемых тканью яичников за счет ингибирования синтеза и секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза;

2) снижая уровни периферических гормонов посредством системного изменения механизмов стероидогенеза на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;

3) снижая уровни пролактина — гормона, способного стимулировать пролиферацию клеток рака молочной железы.

Таблица 4

Лабораторные показатели эстрадиола при IV стадии рака МЖ

Группы	n	Выше 30,0 пкг/мл	«Средние» E <sub>2</sub> , пкг/мл	«Интервалы» E <sub>2</sub> , пкг/мл
IV — после лучевой кастрации	3	1 (33%)	20,9 ± 9,2	9,0—44,6
V — после хирургической кастрации	17	7 (41%)	68,8 ± 27,9	9,0—466,9
VI — после применения золадекса	9	0 (0%)	9,0 ± 0,0	9,0—9,0

Примечание: «средние» — средние значения концентраций эстрадиола в группах; «интервалы» — минимальная и максимальная концентрации эстрадиола в группах.

Имеются литературные данные, свидетельствующие о возможности прямого противоопухолевого воздействия золадекса на клетки рака молочной железы.

Таким образом, область применения золадекса у больных раком молочной железы нельзя свести только к кастрации, как это имеет место при хирургическом варианте подобного рода воздействия. Мы не имеем большого опыта использования этого препарата у больных с отсутствием функционирующих яичников, однако наши пусть и немногочисленные клинические наблюдения свидетельствуют об успешной курации тяжелого кастрационного (климактерического) синдрома у больных раком молочной железы путем применения 2—3 инъекций золадекса. Кроме того, если учитывать только лабораторные анализы гормональных показателей, то действие данного препарата весьма напоминает ожидаемый эффект гипофизэктомии, производимой при генерализованной форме рака молочной железы облучением этого участка головного мозга узконаправленным протонным пучком. Приведенные выше показатели гормонального статуса больных генерализованной формой заболевания, получающих золадекс, демонстрируют реальную способность препарата системно воздействовать на сывороточные уровни гормонов репродукции без использования хирургического или лучевого вмешательства.

К преимуществу использования золадекса с целью отключения функции яичников можно отнести преходящий характер данного способа воздействия. Однако необходимо учитывать, что вводить этот препарат долгое время невозможно. К сожалению, мы имеем собственный опыт только 26 месячного (чуть более двух лет) постоянного использования золадекса при раке молочной железы.

К замечательным свойствам золадекса можно отнести его качество как препарата реального и качественного выбора в вариантах технической невозможности выполнения хирургического вмешательства с целью удаления яичников.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Справочник по онкологии / Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. — М., Каппа, 1996.
- [2] *Личиницер М.Р.* Экземестан (аромазин) в современной эндокринотерапии больных раком молочной железы // Современная онкология. — 2001. — № 1. — Т. 3. — С. 27—28.

- [3] Макаренко Н.П. Эндокринная терапия рака молочной железы у женщин // Русский Мед. Ж. — 1998. — Т. 6. — № 10. — С. 643—645.
- [4] Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология. — 2001. — № 2. — Т. 3. — С. 66—69.
- [5] Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Берштейн Л.М. и др. Новое в терапии рака молочной железы: неoadьювантная гормонотерапия // Современная онкология. — 2001. — № 1. — Т. 3. — С. 23—26.
- [6] Demers L.M. Effects of Fadrozole (CGS 16949A) and Letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients // Breast Cancer Res.Treat. — 1994. — 30 (1). — P. 95—102.
- [7] Emons G., Schally A.V. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancer // Hum. Reprod. — 1994, Jul. — 9 (7). — P. 1364—1379.
- [8] Klijn I.G., Setyono Han B., Sander H.J. et al. Preclinical and clinical treatment of breast cancer with antiprogestins // Hum. Reprod. — 1994, Jun. — 9 (Suppl. 1). — P. 181—189.
- [9] Plourde P.V., Dyroff M., Dukes M. Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor // Breast Cancer Res.Treat. — 1994. — 30 (1). — P. 103—111.
- [10] Shi Y.E., Liu Y.E., Lippmann M.E., Dickson R.B. Progestins and antiprogestins in mammary tumour growth and metastasis // Hum.Reprod. — 1994, Jun. — 9 (Suppl. 1). — P. 162—173.

## **INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS ON DYNAMICS OF PARAMETERS OF THE HORMONAL STATUS AT AN ESTIMATION OF WAYS OF DEENERGIZING OF FUNCTION OF OVARIES AT THE PATIENTS, SUFFERING A CANCER OF A MAMMARY GLAND**

**S.K. Dzhubalieva, K.K. Pugachev**

P.A. Herzen Research Oncology Institute of Moscow

**J.P. Kozlov**

Department of Hospital Surgery

Medical faculty

Peoples' Friendship University of Russia

*Miklukho-Maklai str., 8, Moscow, Russia, 117198*

**T.L. Hamann**

City Oncology hospital 62

Department of public health services of Moscow

In the given work the effective utilization zoladex as active hormonal preparation is shown at treatment of a cancer of a mammary gland. This pharmacological preparation slows down body height of a neoplasm via a lot of the endocrine mechanisms bound to depression of a level of peripheric sexual hormones, ovaries produced by a tissue, due to inhibition of synthesis and secretion of hormones of a pituitary body; by means of systemic change of mechanisms of a steroidogenesis at a level hypothalamusial-hypophysial-adrenalic systems; due to depression of prolactinum — a hormone, capable to stimulate a proliferation of cells of a cancer of a mammary gland.

**Key words:** cancer of a mammary, menopausal syndrome.