

В.М. Соркин

А.Л. Александров

Крымский государственный  
 медицинский университет  
 им. С.И. Георгиевского,  
 Симферополь, Украина

**Ключевые слова:** рак молочной  
 железы, первично-множественные  
 злокачественные опухоли,  
 гормональная терапия.

## ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Резюме.** У 715 больных с первичным раком молочной железы (РМЖ) за 10 лет наблюдения обнаружено 218 гормонально-ассоциированных первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО). При использовании хирургической и медикаментозной антиэстрогенной гормональной терапии снижается риск развития метакронных ПМЗО. Аджьювантное лечение тамоксифеном способствовало более значительному снижению риска (относительный риск (ОР) = 0,05; снижение относительного риска (COP) = 94,7%, индекс потенциальной пользы (ИПП) = 2), чем овариэктомия — ОЭ (ОР = 0,47; COP = 53,3%; ИПП = 4). Однако у 67,3% пациенток после ОЭ в яичниках обнаруживали опухолевую и ассоциированную с гиперэстрогенным фоном патологию, особенно у больных РМЖ в возрасте до 50 лет. Для профилактики ПМЗО методом выбора у больных в возрасте до 50 лет является ОЭ, 50 лет и старше — адьювантное лечение тамоксифеном.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение более 20 лет в адьювантном лечении больных раком молочной железы (РМЖ) используют два основных варианта антиэстрогенного воздействия: так называемую хирургическую гормональную терапию (двустороннюю овариэктомию — ОЭ) и медикаментозную гормональную терапию антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен), гестагенами (медрокси-прогестерон, мегестрол) и ингибиторами ароматазы.

В настоящее время наиболее часто для лечения больных РМЖ проводят гормональную терапию тамоксифеном, однако ОЭ также считают стандартом в лечении больных с распространенным РМЖ [1, 2]. Показания к операции разработаны экспертами ВОЗ на 5-й Международной конференции по адьювантному лечению РМЖ, которая состоялась в Сан-Галлене (Швейцария, 1995 г.) [3]. Вместе с тем, до настоящего времени в литературе дискутируется вопрос о преимуществах медикаментозной антиэстрогенной гормонотерапии (АГТ) перед ОЭ в лечении больных РМЖ. Одни авторы полагают, что ОЭ не имеет преимуществ по сравнению с лечением тамоксифеном [2]. Другого мнения придерживаются G. Bouÿdec и соавторы (1997), которые отдают предпочтение ОЭ перед лучевой кастрацией [4].

В последние годы опубликованы данные о том, что тамоксифен может быть использован также в качестве средства для профилактики некоторых гормоночувствительных видов рака, в том числе и их первично-множественных форм [5–7]. В так называемый синдром гормонально-ассоциированного рака, одним из проявлений которого является первично-множественная злокачественная опухоль (ПМЗО), в насто-

ящее время включают РМЖ, рак эндометрия (РЭ), рак яичника (РЯ) и рак ободочной кишки (РОК) [8, 9]. В последние годы в литературе появились также данные о гормональной обусловленности рака желудка (РЖ) [10]. Основную патогенетическую роль в синдроме гормонально-ассоциированного рака отводят яичниковым эстрогенам, которые наряду с менее выраженным влиянием внегонадных эстрогенов обуславливают гиперэстрогенизацию организма [9].

При этом совершенно не исследован вопрос о влиянии ОЭ на развитие гормоночувствительных ПМЗО (полинеоплазий) у больных РМЖ.

Цель работы — сравнительное изучение риска возникновения гормонально-ассоциированных ПМЗО у больных РМЖ после двусторонней ОЭ или медикаментозной АГТ.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 715 больных с первичным РМЖ, которым в 1978–1999 гг. было проведено радикальное лечение в Крымском республиканском клиническом онкодиспансере, после чего их наблюдали в течение не менее 10 лет. Такой срок наблюдения установлен в связи с тем, что для полноты выявления случаев метакронных ПМЗО необходим период, длительность которого была бы не меньше максимального значения среднего интервала между выявлением РМЖ и последующей метакронной полинеоплазии, который, по нашим данным, составляет  $9,7 \pm 0,4$  года. В каждом году наблюдения регистрировали случаи метакронных полинеоплазий (группа ПМЗО), диагностированных у больных в разные сроки после окончания лечения РМЖ. Первич-

ность полинеоплазий устанавливали на основании клинико-морфологических критериев, исключая метастатический характер последующей опухоли. К группе пациенток с солитарным РМЖ (СРМЖ) относили тех, у кого не было дополнительных первичных опухолевых поражений (полинеоплазий) на протяжении всего периода наблюдения.

В зависимости от варианта проведенного лечения всех больных РМЖ распределили на 3 группы: 1-я — пациентки, которым выполнили радикальное вмешательство и провели дополнительную терапию тамоксифеном (20 мг/сут) продолжительностью не менее 1 года (АГТ); 2-я — пациентки после радикального лечения и двусторонней ОЭ без применения тамоксифена (ОЭ); 3-я — пациентки после радикального лечения с медикаментозной терапией тамоксифеном и двусторонней ОЭ (ОЭ + АГТ).

В референтную (контрольную) группу вошли больные РМЖ, которым выполнили радикальное вмешательство без ОЭ и АГТ, риск развития ПМЗО в которой был принят за 1,0.

Для сравнительной оценки влияния ОЭ и медикаментозной АГТ на вероятность развития гормонально-ассоциированных ПМЗО (рака противоположной молочной железы, РЭ, РЯ, РОК и РЖ) у больных каждой группы были рассчитаны (в зависимости от исходов) показатели относительного риска (ОР), снижения относительного риска (СОР) и индекс потенциальной пользы (ИПП) каждого из вариантов лечения. Исходом в данном исследовании считали развитие ПМЗО.

ОР развития ПМЗО рассчитывали с помощью метода логистической линейной регрессии по формулам [11]:

$$OP_{(i)} = a_i \cdot d_i \cdot Y \quad (1)$$

$$OP_{(m-h)} = \left[ \prod_{i=0}^t w_i \cdot OP_{(i)} \right] Y \quad (2)$$

где  $w_i = a_i \cdot d_i \cdot Y$ ;

$a_i$  — число больных с ПМЗО (исход);

$b_i$  — число больных без ПМЗО;

$c_i$  — число заболевших из тех, кому не проводили гормональную терапию;

$d_i$  — число незаболевших из числа тех, кому не проводили гормональную терапию;

$t$  — число уровней воздействия.

Значения ОР в диапазоне от 0 до 1,0 свидетельствовали о снижении риска возникновения ПМЗО. Достоверность оценивали на основании расчета 95% доверительного интервала (ДИ) показателей ОР.

Снижение риска возникновения ПМЗО (в %) у пациенток каждой группы представляли в виде показателя СОР [12]:

$$СОР = [(ЧИЛ - ЧИК) / ЧИК] \cdot 100\%, \quad (3)$$

где ЧИЛ — частота исходов в группе лечения; ЧИК — частота исходов в контрольной группе.

При достоверном снижении ОР рассчитывали показатель ИПП (число больных, которых необходимо лечить с помощью изучаемого метода, чтобы предотвратить один исход — случай ПМЗО) [12]:

$$ИПП = 1 / САР, \quad (4)$$

$$САР = [ЧИЛ - ЧИК], \quad (5)$$

где САР — снижение абсолютного риска.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ EpiInfo (версия 6), позволяющих определить существенность различий с помощью непараметрических статистических критериев. Различия считали существенными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 715 больных РМЖ 410 не проводили АГТ и ОЭ (контрольная группа), а антиэстрогенный вариант лечения (АГТ, ОЭ, ОЭ + АГТ) использован у 305 (табл. 1). При этом 198 из 305 пациенток адъювантно получали только АГТ, а 107 — была выполнена ОЭ: 77 — в группе ОЭ, 30 — в группе ОЭ + АГТ. За 10 лет наблюдения из 715 больных РМЖ гормонально-ассоциированные полинеоплазии в разные сроки возникли у 218 (30,5%) пациенток: у 5 — после АГТ, у 17 — после ОЭ, у 2 — после ОЭ + АГТ и у 194 — контрольной группы.

Как следует из данных табл. 1, при использовании любого варианта гормональной терапии у больных РМЖ достоверно снижался риск развития гормонально-ассоциированных метакронных ПМЗО. Так, наиболее значительное снижение риска наблюдалось в группе АГТ (СОР = 94,7%). При этом снижение риска возникновения ПМЗО при проведении АГТ отмечено не только у больных в возрасте 50 лет и старше (СОР = 94,6%), но и у пациенток в возрасте до 50 лет (СОР = 93,2%). Защитный эффект АГТ

Таблица 1

Показатели риска возникновения ПМЗО у больных РМЖ в зависимости от проведенной антиэстрогенной терапии

Группа	Возраст больных, лет	Общее число получивших данный вид лечения	Число больных с СРМЖ	Число больных с ПМЗО	Показатели риска возникновения ПМЗО		
					ОР*	СОР, %	ИПП, число больных
АГТ	Всего	198	193	5	0,05 (0,02–0,13)	94,7	2
	До 50	50	48	2	0,07 (0,02–0,27)	93,2	2
	50 и старше	148	145	3	0,05 (0,02–0,17)	94,6	3
ОЭ	Всего	77	60	17	0,47 (0,30–0,72)	53,3	4
	До 50	49	41	8	0,28 (0,15–0,53)	72,2	2
	50 и старше	28	19	9	0,86 (0,49–1,50)	—	—
ОЭ + АГТ	Всего	30	28	2	0,14 (0,04–0,54)	85,9	2
	До 50	17	16	1	0,10 (0,01–0,67)	90,0	2
	50 и старше	13	12	1	0,20 (0,03–1,36)	—	—
Контрольная	Всего	410	216	194	1,0	—	—
	До 50	189	78	111			
	50 и старше	221	138	83			

\* В скобках приведен 95% ДИ.

Результаты морфологического исследования яичников у 107 больных РМЖ после ОЭ

Результат	Абсолютное число больных (%)		
	Всего	До 50 лет	50 лет и старше*
Злокачественные опухоли:	13 (12,2)	9 (13,6)	4 (9,8)
• первичный РЯ	8	5	3
• метастазы РМЖ в яичниках	5	3	2
Доброкачественная опухоль	7 (6,5)	4 (6,1)	3 (7,3)
Фолликулярная киста	23 (21,5)	19 (28,8)	4 (9,8)
Гиперплазия текаткани	13 (12,2)	12 (18,2)	1 (2,4)
Сочетание фолликулярных кист и гиперплазии текаткани	11 (10,3)	9 (10,6)	2 (4,9)
Другая патология	5 (4,7)	2 (3,0)	3 (7,3)
Без патологии	35 (32,7)	11 (16,7)	24 (58,5)
Всего	107 (100)	66 (100)	41 (100)

\* Основными показаниями к проведению ОЭ у больных РМЖ в возрасте старше 50 лет были фибромиома матки и опухоль яичника.

яичников для профилактики возникновения ПМЗО можно назначать медикаментозную антиэстрогенную терапию тамоксифеном. У больных в возрасте до 50 лет методом выбора следует считать двустороннюю ОЭ, показания к которой должны быть расширены в связи с частым развитием патологии яичников. В частности, развитие фолликулярных кист и гиперплазии текаткани яичников может быть патогенетическим фактором риска возникновения гормонально-ассоциированных ПМЗО [1].

## ВЫВОДЫ

1. При проведении антиэстрогенной хирургической и медикаментозной гормональной терапии снижается риск развития гормонально-ассоциированных ПМЗО у больных РМЖ.
2. У больных РМЖ в возрасте старше 50 лет для профилактики возникновения ПМЗО можно адъювантно использовать медикаментозную антиэстрогенную терапию тамоксифеном.
3. У больных в возрасте до 50 лет методом выбора является двусторонняя ОЭ, показания к проведению которой должны быть расширены в связи с частым развитием опухолевой и предопухолевой гормонально-ассоциированной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наварина СВ, Демин ВН, Иржанов СИ. О дополнительных показаниях к овариэктомии в плане комплексного лечения рака молочной железы. В: Тр Всесоюз симп «Сравнительная оценка выживаемости больных раком молочной железы при различных методах лечения». Л., 1983: 52–3.
2. Ingl JN, Krook JE, Green SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal woman with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1986; 2: 178–85.
3. Семиглазов ВФ. Эффективность адъювантного лечения больных раком молочной железы ранних стадий (I–IIa). В: Вспонкологии 1998; 2: 137–41.
4. Bouòdec GL, Latour de M, Levrel O. Tumeurs de krukensberg d'origine mammaire. Press Med 1997; 26: 454–8.
5. Baum M. Tamoxifen — the treatment of choice. Why look for alternatives? Brit J Cancer 1998; 4: 1–4.
6. Chang JC. A review of breast cancer chemoprevention. Biomed Pharmacother 1998; 3: 133–6.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen on treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant

в отношении возникновения ПМЗО у больных в возрасте до 50 лет был выше, чем у больных в возрасте 50 лет и старше: ИПП составил соответственно 2 (т.е. применение АГТ у 2 больных дает возможность предупредить 1 случай ПМЗО) и 3.

При выполнении ОЭ был также снижен риск развития ПМЗО, однако менее значительно, чем при применении АГТ (СОР = 53,3%; ИПП = 4), причем достоверное снижение риска при хирургической гормональной терапии наблюдалось только у больных в возрасте до 50 лет (СОР = 72,2%, ИПП = 2). У пациенток такого же возраста после ОЭ + АГТ снижался риск более значительно, чем только после ОЭ (ОР = 85,9%; ИПП = 2). У лиц старше 50 лет после ОЭ вообще не снижался риск возникновения ПМЗО (значения ОР недостоверны). Достоверного снижения риска в этой возрастной группе не наблюдали и при сочетании ОЭ с АГТ (возможно, в связи с недостаточным количеством таких случаев).

Согласно полученным данным, применение антиэстрогенных воздействий снижает риск возникновения гормонально-обусловленных ПМЗО у больных РМЖ. При этом АГТ оказывает защитный эффект у больных в любом возрасте, а эффект ОЭ проявляется только у пациенток в возрасте до 50 лет. Снижение риска возникновения ПМЗО у больных в возрасте до 50 лет, перенесших только ОЭ (СОР = 72,2%), является менее значительным, чем после проведения АГТ (СОР 72,2 + 93,2% соответственно); применение тамоксифена способствовало некоторому усилению защитного эффекта хирургической кастрации (СОР = 90,0% в группе ОЭ + АГТ).

Таким образом, на основе полученных данных можно сделать вывод, что наряду с отсутствием преимуществ ОЭ перед применением тамоксифена при сравнении отдаленных результатов лечения [2] не обнаружено и более выраженного эффекта хирургической гормональной терапии в профилактике полинеоплазий у больных РМЖ. Так, ИПП после АГТ, ОЭ или ОЭ + АГТ у больных в возрасте до 50 лет одинаков (ИПП = 2 во всех группах).

При проведении гистологического исследования удаленных во время ОЭ яичников патология отсутствовала только у 32,7% больных РМЖ (табл. 2). У остальных 67,3% была выявлена различная патология: у 12,2% — злокачественные опухоли (у 8 — первично-злокачественный РЯ, у 5 — солитарные метастазы РМЖ в яичнике), у 6,5% — доброкачественные новообразования. У 47 (43,9%) из 107 больных в яичниках обнаруживали фолликулярные кисты (21,5%), гиперплазию текаткани (12,2%) и их сочетания (10,3%), что является одним из признаков гиперэстрогенизации организма больных РМЖ. При этом злокачественные опухоли и ассоциирующиеся с гиперэстрогенизацией патологические изменения яичников были более характерны для больных в возрасте до 50 лет.

Таким образом, ОЭ и АГТ оказывают достоверный защитный эффект в отношении возникновения ПМЗО. Больным в возрасте старше 50 лет без клинических проявлений опухолевой патологии

Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **9196**: 1993–2000.

8. **Бохман ЯВ, Рыбин ЕП.** Патогенетические аспекты первично-множественных опухолей толстой кишки, тела матки и молочной железы. В: Первично-множественные злокачественные опухоли: Сб науч работ. Л.: НИИО им НН Петрова 1987: 47–56.

9. **Рыбин ЕП, Берштейн ЛМ, Цырлина ЕВ и др.** Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями, формирующими синдром «гормон-ассоциированных раков». *Вопр онкологии* 1996; **3**: 41–4.

10. **Степанов ЮМ.** Рецепторы эстрогенов и рак желудка. *Лік справа* 1999; **4**: 33–7.

11. **Schlesselman D.** Case-control studies. New York: Oxford Univ Press 1982: 203–6.

12. **Фейгин ВЛ.** Основы мета-анализа: теория и практика. *Международ журн мед практики* 1999; **7**: 7–13.

### **HORMONOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AS A METHOD TO PREVENT PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT TUMORS**

*V.M. Sorkin, A.L. Aleksandrov*

**Summary.** *In 715 patients with primary breast cancer, 218 cases of hormone-associated primary multiple*

*malignant tumors (PMMT) have been revealed during a 10-year observation period. Surgical and medicamentous hormone therapy is shown to decrease the risk of PMMT. Adjuvant treatment with tamoxifen decreases the risk more significantly (relative risk = 0,05; relative risk reduction = 94,7%, potential benefit index = 2) than ovariectomy (relative risk = 0,47; relative risk reduction = 53,3%; potential benefit index = 4). In 67,3% patients subjected to ovariectomy, however, pathology associated with hyperestrogenic background was revealed, especially in patients with breast cancer under 50 years of age. In patients under 50, the method of choice in preventing PMMT is ovariectomy, in those of 50 years or older the method of choice is adjuvant therapy with tamoxifen.*

**Key Words:** breast cancer, primary multiple tumors, hormonotherapy.

**Адрес для переписки:**

Соркин В.М.

АР Крым, 95000, Симферополь,

ул. им. Перегонец, 7