

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Список сокращений..... | 4 |
| Предисловие (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 5 |
| Введение (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 8 |
| Глава 1. Эндокринная регуляция репродуктивной системы женщины (Ю.И. Зайвелева)..... | 12 |
| Глава 2. История эндокринологии РМЖ (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 21 |
| Глава 3. Показания к эндокринологии..... | 32 |
| 3.1. Методы определения гормончувствительности РМЖ (Ю.И. Зайвелева)..... | 32 |
| 3.2. Молекулярно-генетические подтипы РМЖ (Ю.И. Зайвелева)..... | 36 |
| 3.3. Подбор кандидатов и стандарты проведения ЭТ РМЖ (к.м.н. Ю.А. Тимовская)..... | 47 |
| Глава 4. Овариальная абляция и супрессия (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 62 |
| Глава 5. Антиэстрогены (к.м.н. Л.В. Гривкова)..... | 76 |
| Глава 6. Ингибиторы ароматазы (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 92 |
| Глава 7. Прогестины и андрогены (к.м.н. Ю.А. Тимовская)..... | 112 |
| Глава 8. Осложнения эндокринологии (к.м.н., доц. А.С. Зотов, Ю.И. Зайвелева, к.м.н. Ю.А. Тимовская)..... | 120 |
| Глава 9. Фитоэстрогены (А.В. Поступаленко)..... | 138 |
| Заключение (к.м.н., доц. А.С. Зотов)..... | 151 |

ВВЕДЕНИЕ

Никто на сегодняшний день не станет оспаривать, что рак молочной железы (РМЖ) в значительном числе случаев — гормонозависимая и гормоночувствительная опухоль. К таковым, кроме РМЖ, можно отнести рак предстательной, щитовидной желез, эндометрия, некоторые случаи рака яичников и толстой кишки. Очевидно, что для установления механизмов их возникновения, разработки методов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики рационально сочетать методологию двух медицинских дисциплин — онкологии и эндокринологии.

Онкоэндокринология — симбиотическая дисциплина на стыке онкологии, эндокринологии, молекулярной биологии, изучающая механизмы гормонального канцерогенеза, воздействий на эндокринную систему для лечения и профилактики рака. Это динамично развивающееся научное направление, многие достижения которого выходят за рамки обычных представлений о роли гормонов в канцерогенезе и терапии рака [1, 3]. Представляется, что в обозримом будущем мы станем свидетелями появления новых терапевтических методов (в т.ч. и в эндокринотерапии) на основе полученных научных фактов.

Эндокринная терапия (ЭТ) рака — это совокупность лечебных воздействий, направленных на замедление или прекращение роста гормоночувствительных опухолей путем прекращения продукции гормонов или модуляции их действия. Термин «эндокринная терапия» считается более корректным, чем ранее использовавшийся термин «гормональная терапия», и постепенно вытесняет его.

РМЖ — локализация рака, при которой ЭТ, наверное, применяется наиболее часто. По справедливому замечанию проф. Л.М. Бернштейна, «комбинация слов «РМЖ» присутствует... примерно в девяти из десяти публикаций по онкоэндокринологической тематике» [2].

Несмотря на подобную насыщенность научной литературы, свидетельствующую об актуальности и перспективности этого лечебного метода, в арсенале терапевтических воздействий ЭР не занимает подобающего места, уступая противоопухолевой химиотерапии (ХТ).

Между тем ХТ стала сдавать позиции единственного эффективного метода медикаментозного лечения РМЖ. Кроме достижений ЭТ этому способствовали рост стоимости, токсичности и числа побочных эффектов ХТ, ухудшение качества жизни пациенток, ее получающих, не вполне оправдавшиеся надежды на таргетную терапию.

Существует несколько классификаций ЭТ, но ни одна из них не является безупречной. Приведенная в табл. 1 также не лишена недостатков, однако обладает необходимой на практике наглядностью.

Таблица 1. Классификация типов эндокринотерапии РМЖ

| Тип ЭТ | Сущность воздействий | Лечебные методы | Автор и год первой публикации |
|--------------|---|---|-------------------------------|
| Аддитивная | Дополнительное введение гормонов в дозах, превышающих физиологические | Эстрогены | Haddow, 1944 |
| | | Прогестины | Esher, 1951 |
| | | Андрогены | Ulrich, 1939 |
| Аблятивная | Удаление (подавление функции) органов-продуцентов гормонов | Овариозэктомия | Beatson, 1896 |
| | | Лучевая кастрация | Cournells, 1922 |
| | | Адреналэктомия | Huggins, 1951 |
| | | Гипофизэктомия | Luft, Olivecrona, 1953 |
| Конкурентная | Конкурентный антагонизм с эстрадиолом в отношении ЭР опухолевой клетки (антиэстрогены) | SERM — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов | Cole, 1971 (тамоксифен) |
| | | SERD — селективные ингибиторы эстрогеновых рецепторов | Howell, 1993 (фульвестрант) |
| | Конкурентный антагонизм с прогестероном в отношении рецептора | Антипрогестины мифепристон, онапристон (изучаются) | Teutsch, Baulieu, 1989 |
| Ингибирующая | Ингибция активности фермента ароматазы, конвертирующего андрогены в эстрогены | Неселективные угнетают синтез других гормонов, в частности глюко- и минералокортикоидов (аминоглютетимид) | Griffiths, 1973 |
| | | Селективные | Several, 1988 |
| | Ингибция выделения гонадотропин-рилизинг-гормона подавляет высвобождение ЛГ и ФСГ, снижает функцию яичников | Синтетические гонадолиберины (суперагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона) | Klijn, 1982 |

Разные типы ЭР имеют в современной клинической практике разное значение — так, например, применение антиэстрогена тамоксифена является золотым стандартом ЭР; прогестины и андрогены используются редко, а антипрогестины и антиандрогены только изучаются в качестве противоопухолевых средств.

Приступая к изложению частных вопросов эндокринотерапии, считаем нелишним напомнить об *интегральном подходе* к лечению больных РМЖ.

В последние десятилетия благодаря достижениям теоретической и практической онкологии сформировалась качественно *новая парадигма* в лечении РМЖ. К ее основным положениям относятся следующие:

- РМЖ — длительно текущее хроническое заболевание, к моменту клинической манифестации существующее несколько лет (подчас десятков лет);

- РМЖ — гетерогенное заболевание; подтипы заболевания, выделенные на основе клинико-морфологических, молекулярно-генетических, метаболических показателей, имеют разное течение, прогноз и требуют отличных подходов к лечению и катamnестическому наблюдению;

- РМЖ в значительном числе случаев — гормонобусловленная, гормонозависимая и гормоночувствительная опухоль;

- адекватным подходом к терапии РМЖ является назначение не максимально переносимого, а минимально необходимого лечения;

- хирургическое лечение — лишь один из этапов лечения, не всегда определяющий окончательный прогноз;

- качество жизни пациентки имеет не меньшее значение, чем ее продолжительность.

Для отечественных онкологов напомним, что эффективность любого из применяемых методов лечения должна быть доказана в научных исследованиях, проводимых по общепринятым правилам (*принцип доказательной медицины*).

Учет приведенных положений является безусловно необходимым при разработке индивидуальной лечебной тактики каждой пациентки.

Бурное развитие медицинских технологий (в т.ч. и в онкологии) конца XX в. сопровождалось беспрецедентным ростом их стоимости, существенное место в которой занимает лекарственное обеспечение. Этому способствует появление новых лекарств, не имев-

ших аналогов, замена устаревших средств новыми (как правило, более дорогими), увеличение количества пациентов, получающих фармакотерапию, рост цен на существующие медикаменты. В итоге ни одна страна мира не может себе позволить удовлетворить все потребности населения в медицинских услугах.

В связи с этим решающее значение, особенно в условиях ограниченных ресурсов, приобретает определение экономической целесообразности использования тех или иных медицинских технологий. Инструментом такого анализа является методология *оценки технологий здравоохранения* (health technology assessment, HTA), при которой, в отличие от клинических исследований, оцениваются экономические преимущества и недостатки лекарственных средств и нелекарственных технологий. Оценка экономической эффективности внедрения новых методов лечения злокачественных новообразований становится неотъемлемой частью современной онкологии, способствуя доступности новых методов лечения.

Список литературы

1. Бернштейн Л.М. Онкоэндокринология. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
2. Бернштейн Л.М. Эндокринология рака молочной железы как гетерогенного заболевания: десятилетие после миллениума // *Вопр. онкологии*. — 2013. — Т. 59, № 3. — С. 292-298.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология: Руководство для врачей. — Л. — М., 1983. — 408 с. ■

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Гормональный гомеостаз женщины непрерывно регулируется эндокринной системой, связывающей гипоталамус, гипофиз, яичники и надпочечники.

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось — это нейроэндокринный комплекс, функционирующий по принципу обратной связи. Он состоит из гипофизотропной зоны гипоталамуса, передней доли гипофиза (аденогипофиз) и яичников, которые являются органами-мишенями (рис. 1.1).

Гипоталамус, получая импульсы от коры и лимбической системы, выделяет рилизинг-факторы, которые через воротную вену гипофиза попадают в аденогипофиз, регулируя его секреторную активность.

Гипоталамические рилизинг-факторы — эндогенные пептидные соединения, оказывающие влияние на высвобождение гипофизом гонадотропных гормонов (в т.ч. лютеинизирующего и фолликулостимулирующего). Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ, гонадорелин, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-фактор) — один из представителей класса рилизинг-гормонов гипоталамуса. ГнРГ в большей степени влияет на секрецию лютеинизирующего, нежели фолликулостимулирующего гормона, поэтому его часто называют также рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).

ГнРГ представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислот. Установлено, что аминокислоты в положении 2 и 3 отвечают за биологическую активность ГнРГ. Аминокислоты в положении 1, 6 и 10 имеют структурную конфигурацию, необходимую для связывания с рецепторами клеток гипофиза. Замещение молекулы ГнРГ в положении 6 и 10 позволило создать агонисты рилизинг-гормона.

В передней доле гипофиза под регулирующим влиянием гипоталамуса происходит синтез целого ряда биологически активных веществ, в том числе гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего) и эффекторного гормона пролактина, обеспечивающих нормальную деятельность всей репродуктивной системы в целом.

Прогестероновые рецепторы в большом количестве имеются в матке, яичниках, маточных трубах и молочных железах, а также в тимусе, костной ткани, в гладких мышцах сосудов, центральной и периферической нервной системе, легких, поджелудочной железе. Несмотря на почти идентичное строение, два разных вида прогестероновых рецепторов вызывают разное воздействие гормона на органы-мишени: α -рецепторы принимают участие в контроле функции яичников и матки, в то время как β -рецепторы отвечают за пролиферацию молочных желез. По силе воздействия α -рецепторы намного активнее β -рецепторов, они могут подавлять функцию других стероидных рецепторов: α -эстрогеновых, андрогеновых, глюкокортикоидных, минералокортикоидных и других. Пропорция α - и β -рецепторов прогестерона в тканях-мишенях разная (в эндометрии, молочной железе, яичниках) и может меняться в зависимости от уровня гормонов. Необходимо отметить, что количество эстрогеновых рецепторов тоже меняется в течение менструального цикла и такие изменения взаимосвязаны с колебаниями количества и пропорции прогестероновых рецепторов.

Менструальный цикл женщины — это сложный нейрогуморальный процесс. Он состоит из фолликулярной фазы, овуляции и лютеиновой фазы (рис. 1.5).

Первая фаза цикла проходит под воздействием ФСГ: фолликул увеличивается и вырабатывает эстрадиол, а в конце резкое повышение уровней ФСГ и ЛГ провоцирует овуляцию — разрыв созревшего фолликула и выход яйцеклетки. Затем наступает лютеиновая фаза, во время которой ФСГ способствует выработке прогестерона.

Если беременность не наступает, происходит инволюция желтого тела. Этот процесс регулируется механизмом отрицательной обратной связи: гормоны (прогестерон и эстрадиол), секретлируемые желтым телом, действуют на гонадотропные клетки гипофиза, подавляя секрецию ФСГ и ЛГ. Если же произошло оплодотворение, существование желтого тела и секрецию прогестерона поддерживает хорионический гонадотропин. Таким образом, имплантация эмбриона приводит к гормональным изменениям, сохраняющим желтое тело.

Пролактин (лактотропный, лютеотропный гормон) по химическому строению является пептидным гормоном. Физиологическая роль пролактина окончательно не выяснена. Основным органом-мишенью являются молочные железы. Пролактин необходим для осуществления лактации: активирует секрецию молозива, способствует его созреванию и превращению в зрелое молоко. Он также

стимулирует рост и развитие молочных желез и увеличение числа долек и протоков в них. Кроме молочных желез, рецепторы пролактина обнаружены почти во всех остальных органах тела, но действие этого гормона на них пока не изучено. Известны различные изоформы циркулирующего в крови пролактина. Пролактин секретируют лактотрофные клетки гипофиза, также в секреции пролактина участвуют другие ткани, например молочная железа, плацента, центральная нервная система и иммунная система (лейкоциты, в том числе лимфоциты).

Выработка пролактина значительно увеличивается при стрессовых состояниях, при тревоге, депрессии, при интенсивных болях, при психозах. Секреция пролактина также увеличивается при злоупотреблении алкоголем и наркотиками, при приеме некоторых психотропных препаратов, а также при приеме эстрогенов, оральных контрацептивов, антиэметиков.

Еще более значительно секреция пролактина увеличивается при беременности и особенно в период лактации. Во время беременности высокий уровень пролактина поддерживает высокое содержание эстрогенов. Но после рождения ребенка уровень эстрогенов материнского организма резко падает, тогда поддержание уровня пролактина обеспечивают механорецепторы соска.

Сосание также вызывает активацию гормона задней доли гипофиза — окситоцина, который обеспечивает выведение молока в протоки. Пролактин обеспечивает образование молока (лактогенез), заполнение груди молоком до следующего кормления, но не его выделение (рефлекс выброса молока).

Для полноценной лактации необходимо присутствие эстрогенов, прогестинов, тиреоидных гормонов, кортикостероидов и инсулина. Тиреоидные гормоны оказывают опосредованное действие за счет действия на секрецию пролактина и повышают пролактин-связывающую способность альвеолярных клеток молочной железы. Кортикостероиды индуцируют образование рецепторов пролактина в ткани молочной железы и в синергизме с пролактином участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток, а также в процессе их дифференцировки. Инсулин может играть роль посредника в процессах стимуляции роста клеток, вызванного прогестероном, пролактином и глюкокортикоидами.

Пролактин отвечает за торможение овуляционного цикла, ингибируя секрецию ФСГ и ГнРГ. У женщин пролактин способствует продлению существования желтого тела яичников, тормозит ову-

ляцию, снижает секрецию эстрогенов фолликулами яичников и секрецию прогестерона желтым телом. В результате наступает лактационная аменорея, пролактин оказывает на организм кормящей женщины контрацептивный эффект. Каждый акт сосания ребенком груди стимулирует секрецию пролактина, но если перерыв между кормлениями слишком затягивается (более 3–4 часов), уровень пролактина постепенно падает. Эффективность такого вида природной контрацепции максимальна, если кормление происходит не по расписанию, а по первому требованию ребенка, в среднем от 12 до 20 раз в сутки, из них 2–4 раза ночью, а доля прикорма составляет не более 15 %. Перерыв между кормлениями не должен превышать 4 часов днем и 6 ночью. Придерживаясь вышеуказанных условий, первые 6 месяцев после родов женщина может эффективно использовать метод лактационной аменореи как контрацепцию. Прولاктин участвует в обеспечении оргазма после полового акта и тормозит действие дофамина, отвечающего за половое возбуждение. Он также обеспечивает период невозбудимости (рефрактерный период).

Известно его метаболическое действие, участие в регуляции жирового обмена, гипергликемический эффект.

Секреция пролактина зависит от продолжительности фотопериода, времени суток. В норме уровень пролактина достигает максимума во время стадии «быстрого сна» или рано утром.

С наступлением **менопаузы** происходит инволюция яичников и десинхронизация синтеза половых гормонов: сниженная секреция эстрадиола приводит к увеличению концентраций ФСГ и ЛГ, повышается уровень кортизола.

Тиреотропный гормон (ТТГ, тиреотропин) — гормон передней доли гипофиза. Воздействуя на специфические рецепторы, ТТГ в щитовидной железе стимулирует выработку и активацию трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Между концентрациями свободного Т4 и ТТГ в крови существует обратная зависимость. Для ТТГ характерны суточные колебания секреции: наибольшая концентрация в крови наблюдается в 2–4 часа ночи, наименьшая — в 17–19 часов.

Гормоны щитовидной железы имеют широкий спектр действия. Они влияют на различные обменные процессы, энергетический обмен, рост и дифференцировку тканей, участвуют в адаптивных реакциях. Действие Т3 и Т4 состоит также в повышении чувствительности тканей к катехоламинам — они усиливают их гликогенолитическое гипергликемическое действие, участвуют в регуляции выделения глюкокортикоидов надпочечниками, гормона роста аденогипофизом.

Имеются данные о влиянии тиреоидных гормонов на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их в качестве возможных участников процесса опухолевого генеза.

Известно тесное взаимодействие щитовидной железы и молочных желез, о чем свидетельствует наличие в последних рецепторов тиреоидных гормонов, встречающиеся сочетания заболеваний молочных желез с доброкачественной или злокачественной патологией щитовидной железы.

Кортизол (гидрокортизон, 17-гидрокортикостерон) — биологически активный глюкокортикоидный гормон, который секретируется корой надпочечников под воздействием адренокортикотропного гормона (АКТГ). Секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется соответствующим рилизинг-фактором гипоталамуса. Для кортизола характерен суточный ритм секреции: максимальная концентрация отмечается в утренние, а минимальная — в вечерние часы. Гормон является регулятором углеводного обмена организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Кортизолу принадлежит ключевая роль в гомеостазе гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, он непосредственно контролирует скорость клеточной пролиферации и апоптоз в различных тканях, влияет на состояние иммунной системы. Кортизол способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином, что может объяснять роль стрессов в развитии заболеваний молочной железы.

Список литературы

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 21-39.
2. Щепотін І.Б., Зотов О.С., Козачук Є.С. Сучасні уявлення про молекулярні механізми дії естрогенів (огляд літератури) // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2011. — Т. 37, № 4. — С. 3-10.
3. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы (обзор литературы) // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 2. — С. 131-139.
4. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Пролактин, его антагонисты и неопластический процесс в молочной железе (обзор литературы) // Новообразование. — 2007. — № 1. — С. 7-17. ■