

А.Б. Бизунков, канд. мед. наук
кафедра отоларингологии
Витебский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь)



Канд. мед. наук
А.Б. Бизунков

Химиопрофилактика рака: гормоны и антигормоны

Согласно рекомендациям ведущих медицинских учреждений мира, каждая женщина, интересующаяся своим здоровьем, по достижении 35-летнего возраста должна безотлагательно решить поистине шекспировский вопрос: начинать или не начинать прием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов для профилактики рака молочной железы (РМЖ). Разумеется, речь идет о женщинах из группы риска.

Мы часто слышим о том, что современная медицина отличается профилактической направленностью. В обоснование этого тезиса приводится вполне здравая мысль о том, что болезнь легче предупредить, пока ее нет, нежели безуспешно лечить после того, как она уже появилась. И можно было бы ожидать, что если система здравоохранения действительно декларирует профилактику в качестве главного рабочего принципа, то каждая пациентка должна была бы знать свой уровень риска не хуже своего домашнего адреса. Но, должен заметить, к примеру, что среди женщин, входящих в число моих знакомых (включая врачей, кандидатов и докторов наук), увы, уже давно перешагнувших этот возрастной рубеж, так и не нашлось ни одной, которая была бы осведомлена об этом жизненно важном показателе хотя бы в отношении себя.

Наиболее популярной методикой оценки риска РМЖ, как известно, является шкала, предложенная в 1989 г. сотрудником Национального института рака (США) Митчелом Гэйлом. Можно спорить о ее достоинствах и недостатках, но именно она используется агентством FDA для определения показаний к применению тех или иных средств лекарственной профилактики РМЖ.

В глобальной сети на сегодняшний день существует немало различных калькуляторов, которые способны

подсчитать этот риск для всех желающих практически мгновенно. Сам М. Гэйл предлагает бесплатно скачать этот калькулятор со своего персонального сайта, но, несмотря на обилие предложений, узнать свой риск хотят пока немногие. В значительной степени это связано с очень ограниченной возможностью определить свой статус по наиболее известным генам предрасположенности к РМЖ (BRCA1 и BRCA2), а этот пункт является обязательным для расчета уровня риска.

Несколько лет назад, когда Анджелина Джоли решила заняться профилактикой РМЖ, этот тест обошелся ей в три тысячи долларов. Совсем недавно российские лаборатории обещали выполнить его за пять тысяч рублей (предлагалось определить 5 мутаций BRCA1 и одну – BRCA2). Тенденция очевидна: процедура дешевеет. К сожалению, дешевеет и ее диагностическая ценность, и очень скоро врачебное сообщество окончательно сойдется во мнении, что двух генов для эффективного прогнозирования риска явно недостаточно.

В первую очередь речь пойдет о предупреждении РМЖ потому, что именно в этой области отмечены наиболее впечатляющие результаты, проведено огромное количество клинических исследований, а главное, степень их доказательности более-менее удовлетворяет потребителей.

Как известно, РМЖ занимает первое место среди онкозаболеваний у женщин и является одной из основных причин смерти среди женского населения. Интересна в этом плане работа датского патолога Майи Нильсен, опубликованная еще в 1987 г. [46]. Среди практически здоровых женщин в возрасте 40–50 лет, умерших в результате насильственной смерти, каждая третья имела в молочной железе протоковую карциному *in situ*.

Видимо, то же самое касается и рака предстательной железы (РПЖ), который сегодня является самым

распространенным злокачественным новообразованием среди мужчин. Профилактика РПЖ также находится в приоритете научного поиска, однако успехи в этом направлении пока, мягко говоря, не так заметны. Несмотря на это, шекспировский вопрос в приложении к мужчинам выглядит еще жестче, правда, в этом они пока стесняются признаться. Ведь если андрогены действительно являются главным стимулирующим фактором роста РПЖ, то надо честно сказать, что лучшая форма профилактики заболевания — кастрация, которую следовало бы производить не после, а до появления РПЖ. Или, может, лучше вообще сменить пол?

Что обо всем этом думает мировая наука сегодня? Почему новообразования молочной и предстательной желез возглавляют топ-лист распространенности онкозаболеваний, доподлинно неизвестно. Чем они похожи между собой, что так легко попадают в главный фокус канцерогенеза в организме человека, также неясно. Очевидно пока только одно: оба эти органа испытывают жесткую зависимость от половых стероидов. Поэтому и неудивительно, что первые положительные результаты в области химиопрофилактики рака были получены путем влияния на механизмы взаимодействия половых гормонов с клетками-мишенями. Но если половые стероиды действительно столь серьезно участвуют в канцерогенезе, то можно ли, влияя на их сигнальные пути, предупреждать развитие рака в органах, не относящихся к репродуктивной системе человека, в первую очередь в таких как гортань, а заодно и во всех остальных?

Немного истории

Термин «гормоны» вошел в научный обиход в 1905 г., появившись в книге английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга, посвященной описанию эффектов недавно открытого ими вещества — секретина, продуцируемого клетками двенадцатиперстной кишки и влияющего на работу поджелудочной железы. Однако историки докопались, что они все-таки не были авторами термина. Считают, что его придумал Уильям Харди, английский биолог, занимавшийся преимущественно физиологией питания. Больших открытий, похоже, сделать ему не удалось, но именно ему приписывается авторство термина «гормоны».

Значительно более он преуспел в части отъема денег у местных олигархов на нужды научной деятельности. Именно ему удалось убедить одного из крупнейших английских банкиров У. Данна спонсировать создание двух научных лабораторий (в Кембриджском и Оксфордском университетах), которые существуют и по сей день и которые подарили миру уже 10 Нобелевских лауреатов по физиологии и медицине. В настоящее время науке известно не менее сотни разных биологических молекул, обладающих гормональной активностью, то есть способностью регулировать жизненно важные процессы в различных органах.

О том, что, влияя на гормональный фон, можно получать различные физиологические эффекты у животных и человека, было известно еще в древности. Наиболее существенными они были при воздействии на систему половых гормонов. Как самый простой метод такого воздействия использовалась кастрация. Но со временем стали пытаться вводить гормоны извне. Первым клиническим опытом дополнительного введения гормонов человеку можно считать исследования французского

физиолога и невропатолога Шарля Броун-Секара. На заседании Парижского биологического общества 1 июня 1889 г. Броун-Секар выступил с сенсационным докладом, подвел итоги экспериментов, проведенных на себе самом. Смысл опытов состоял в подкожном введении в область передней брюшной стенки водной вытяжки из ткани яичек морских свинок и собак. Несмотря на выраженную болезненность процедуры, автор отметил ее положительное влияние как на свое физическое здоровье, так и на свойства памяти. В это время Броун-Секару шел 73-й год. После своих знаменитых экспериментов он прожил еще три года.

В начале следующего XX ст. австрийский физиолог Эйген Штейнах научился превращать самца в самку и наоборот, создав эффективную методику пересадки половых желез. Его дело развил и продолжил Самуил Абрамович Воронов, знаменитый французский хирург, выходец из России. Тогда же впервые обратили внимание и на роль половых гормонов (в первую очередь эстрогенов) в развитии РМЖ. В 1896 г. английский хирург George Beatson в расчете на уменьшение продукции эстрогенов предложил удалять яичники у женщин с метастатическим РМЖ. Из десяти оперированных пациенток существенный регресс заболевания был отмечен только в трех наблюдениях. Тем не менее, результаты оказались убедительными, и исследователи решили отработать это направление до конца. В 1940 г. было предложено вслед за удалением яичников удалять еще и надпочечники, чтобы урезать уровень эстрогенов, остающийся после удаления яичников. А в начале 1950-х дело дошло до удаления гипофиза. И тут решили остановиться, потому что слишком велика была плата побочными эффектами, в общем-то, за не очень весомый положительный результат.

Поможет ли тамоксифен предупредить РМЖ

Значительно больших успехов в деле ограничения эффектов эстрогенов удалось добиться путем применения лекарственных средств. Первым для этой цели в клинической практике был использован *тамоксифен*, который стал рутинным препаратом для химиотерапии практически всех стадий гормонзависимого РМЖ. Он же показал почти 50% эффективность в предотвращении рецидивов заболевания, а также в предупреждении развития рака контрлатеральной молочной железы [16]. Тамоксифен относится к группе *селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов*. В отдельных тканях они могут действовать почти как эстрогены, а в других — как их антагонисты. В последнем случае после связывания препарата с рецептором образовавшийся комплекс не может эффективно взаимодействовать с ДНК клетки-мишени, что выключает или, как минимум, резко ограничивает физиологические эффекты эстрогенов.

У лекарств, как и у людей, своя судьба. Путь тамоксифена к успеху на фармацевтическом рынке был непростым, и поэтому его свойства, в первую очередь побочные эффекты, изучены достаточно подробно, хотя от этого они не стали менее вредными. В конце 1950-х годов ведущие фармацевтические компании мира увлеклись поиском эффективных средств для экстренной контрацепции. В их числе была и дочерняя структура компании ICI (Imperial Chemical Industries) — ICI Pharmaceuticals, которая с 1957 г. стала работать самостоятельно. До того ICI занималась в основном

большой химией. В ее активе – создание полиэтилена (1937–1938), промышленное производство нейлона (1940) и кримплена (начало 1950-х), иногда она баловалась и разработкой новых лекарств. Первым ее детищем стал препарат для профилактики малярии – палудрин, вышедший в 1940 г., следующим – анестетик галотан (1951). Палудрин до сих пор числится в перечне жизненно необходимых лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, хотя уже появились аналогичные препараты с меньшими побочными эффектами. Галотан до сих пор используется в анестезиологии. После ряда организационно-экономических потрясений ICI Pharmaceutical вошла в состав AstraZeneca, которая работает и по сей день.

В лаборатории ICI Pharmaceuticals тамоксифен был синтезирован еще в 1966 г. Немало сил положили авторы, чтобы препарат занял достойное место среди средств для контрацепции, однако в начале 1980-х американское агентство FDA категорически запретило использовать для этой цели не только сам тамоксифен, но и всю химическую группу, к которой он принадлежал. Оказалось, что первая попытка выйти на рынок не удалась, но обширный набор эффектов препарата позволял, по меньшей мере, интуитивно надеяться, что он еще себя покажет, правда, никто точно не знал, в какой именно области это может произойти.

Успех неожиданно пришел в деле лечения РМЖ, после чего селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов стали рассматриваться в качестве наиболее перспективных средств профилактики заболевания как у пациенток с предраковыми состояниями, так и у здоровых женщин. Решение об использовании тамоксифена для предупреждения РМЖ было принято на основании четырех масштабных клинических испытаний.

Считается, что первое подобное испытание было проведено с 1986 по 1996 г. (Royal Marsden Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial) [51, 52]. Оно показало, что за период приема препарата, который длился в среднем 8 лет, частота РМЖ в обследуемой группе снизилась на 39%, однако это снижение оказалось статистически недостоверным. Зато достоверным оказалось снижение частоты эстроген-положительных опухолей в период после окончания лечения [50]. Естественно, частота эстроген-независимого РМЖ в результате использования тамоксифена не менялась.

Полученные данные нашли свое подтверждение в следующем еще более крупном (13 388 женщин) исследовании Breast Cancer Prevention Trial, часто упоминаемом в специальной литературе как P-I [19, 20]. За 69 мес наблюдения было получено 49% снижения частоты инвазивного РМЖ в целом по группе, а среди эстроген-позитивных форм – 69%. В подгруппе пациенток с атипичной гиперплазией протокового эпителия, по данным биопсии, снижение составило 86%. Авторы обратили внимание и на серьезные осложнения применения тамоксифена – существенный рост частоты рака эндометрия, тромбоэмболий и катаракты. Рак эндометрия отмечался преимущественно в возрастной группе старше 50 лет и во всех случаях был диагностирован на начальной стадии, что привело к полному отсутствию смертности по этой причине. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей, а также тромбоэмболия легочной артерии также отмечалась преимущественно после 50 лет.

Фактически, на основании этих результатов FDA разрешило в 1998 г. применять тамоксифен не только для профилактики РМЖ у женщин, уже прошедших успешное лечение по поводу протоковой карциномы *in situ*, но и у здоровых женщин в возрасте старше 35 лет с высоким риском развития РМЖ в течение ближайших 5 лет, рассчитанным с использованием Gail-шкалы (> 1,67%).

Месячный курс приема препарата стоит примерно 10 долларов, длительность курса – несколько лет.

Тогда же (1998) были опубликованы первые результаты Italian Breast Cancer Prevention Trial [63]. Особенностью данного исследования явилось применение тамоксифена для профилактики РМЖ у женщин, перенесших по различным причинам гистерэктомию, поскольку это исключало самый серьезный побочный эффект препарата – рак эндометрия. Авторы получили всего лишь 20% снижение инвазивного РМЖ у женщин, получавших препарат. Этот, прямо скажем, не очень высокий процент успеха тоже был засчитан как удачный, поскольку значительная часть пациенток получала эстрогены в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая, как считает очень большое количество исследователей, сама обеспечивает увеличение риска РМЖ.

По данным литературы, большим доверием специалистов пользуются результаты исследовательского проекта IBIS-1 [15]. В исследовании согласились участвовать более 7 000 женщин в возрасте от 35 до 70 лет, которые принимали по 20 мг тамоксифена один раз в день в течение 5 лет. В подгруппе эстроген-позитивных опухолей препарат уменьшил риск заболевания на 48%, естественно, не оказав никакого влияния на частоту гормонально нечувствительных новообразований.

По итогам многотысячных клинических испытаний оказалось, что тамоксифен действительно способен уменьшить риск РМЖ примерно в 2 раза, но платить за этот эффект приходится существенным увеличением риска возникновения других достаточно серьезных проблем. Поэтому были предприняты попытки использовать для этой цели другие препараты из той же группы. Первые результаты, заставившие обратить на себя внимание, были опубликованы уже в 1999 г., хотя и были получены в исследовании, не имевшем никакого отношения к РМЖ.

Проект Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation (MORE) был предназначен исключительно для оценки влияния **ралоксифена** (еще один селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) на частоту переломов костей у женщин в состоянии постменопаузы. Поэтому вывод о снижении риска РМЖ в группе женщин, принимавших ралоксифен, можно рассматривать как полученный случайно.

Ралоксифен активирует эстрогеновые рецепторы в костной ткани и сердечно-сосудистой системе, но при этом угнетает их в молочной железе и эндометрии. Этой последней малозначительной деталью препарат очень сильно отличается от тамоксифена, который работает в эндометрии как настоящий эстроген.

Результаты MORE по профилактике РМЖ были таковы: 76% снижения частоты инвазивных форм вообще и 90% снижения эстроген-позитивных опухолей [12]. Естественно, такие данные инициировали интерес к ралоксифену как средству профилактики РМЖ, и были получены другие достаточно весомые результаты, но уже не настолько хорошие: 55% за 5 лет приема лекарственного средства. Десять лет спустя Vogel V. и соавт. (2009) пересчитали результаты MORE с применением более жестких методов статистики и оказалось, что превентивный эффект препарата был несколько завышен, но он все же был: снижение частоты инвазивных форм эстроген-позитивного РМЖ составило 31% за 4 года приема препарата и 59% – за 8 лет его приема [66].

В конце концов решили сравнить оба лекарственных средства по их канцерпревентивной эффективности, для чего в 2000 различных клинических центрах США было проведено исследование STAR, в котором приняли участие 19 747 женщин в состоянии постменопаузы (средний возраст 58,5 года) [64]. Первые результаты показали примерно одинаковую эффективность обоих средств – около 50%. При этом была получена существенная разница в частоте побочных эффектов: при приеме ралоксифена резко уменьшились случаи рака эндометрия и тромбозов глубоких вен, в том числе и тромбозов. Правда, отдаленные результаты все-таки показали, что профилактический эффект ралоксифена меньше выражен и составляет приблизительно 75% от эффективности тамоксифена [65]. Как бы там ни было, в 2007 г. **ралоксифен был тоже разрешен для профилактики РМЖ у женщин в состоянии постменопаузы в следующих случаях:**

- при наличии атипичной гиперплазии протокового эпителия;
- при наличии установленного РМЖ у родственниц первой степени родства;
- при наличии 5-летнего риска РМЖ > 1,67% по шкале Gail.

Курс лечения на месяц еще недавно стоил примерно 60–65 долларов, длительность одного (и не единственного) курса – примерно 5 лет.

Тамоксифен, по отзывам специалистов, широко применяется в бодибилдинге для профилактики эффектов феминизации мужского организма, возникающих вследствие употребления различных анаболических стероидов, часть из которых легко превращается в эстрогены. В серьезной медицинской литературе побочные эффекты тамоксифена у мужчин не описаны (во всяком случае, не встречаются). Опять же, по отзывам тех, кто курирует медицинский аспект этого как бы вида спорта, побочных эффектов, которые являются жизненно опасными для женщин, у мужчин не отмечается. В том числе нет данных о росте тромбозов и тромбозов. Следует отметить, что все виды антиэстрогеновых препаратов в спортивной фармакологии запрещены.

Сейчас в группе селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов можно найти около десятка различных лекарственных средств, применяемых для лечения остеопороза, атрофического вагинита, для индукции овуляции и контрацепции и, конечно же, лечения РМЖ. При этом для профилактики РМЖ у здоровых женщин по-прежнему разрешены только два препарата: тамоксифен и ралоксифен. Идет работа по исследованию еще одного – **лазофоксифена**. В 2010 г. были

опубликованы результаты исследования его эффективности в лечении остеопороза у 8 556 женщин. Опять же, вполне случайной находкой явилось снижение частоты эстроген-позитивного РМЖ на 81% [13]. Тем не менее, о получении разрешения на применение лазофоксифена для профилактики РМЖ у здоровых женщин речь пока не идет: видимо, никто не верит в реальность такого результата.

Дальнейшим развитием медикаментозного воздействия на эстрогеновые рецепторы стало создание новой группы препаратов – **деструкторов эстрогеновых рецепторов**. В отличие от модуляторов, которые меняют пространственную структуру рецептора, а также привлекают в зону взаимодействия с ним различных состав коактиваторов и корепрессоров, деструкторы полностью эти рецепторы уничтожают. Как минимум один препарат этой группы (фулвестрант) уже используется в лечении РМЖ, однако для профилактики заболевания пока не рассматривается, хотя способен интенсивно ингибировать не только геномные, но и негеномные эффекты эстрогенов как в молочной железе, так и в других органах, например, в легких.

Стоит ли выключать ароматазу

Для предупреждения РМЖ предлагаются **ингибиторы ароматазы**. Как известно, ароматаза – фермент, превращающий мужские половые гормоны (андростендион и тестостерон) в женские (эстрон и эстрадиол). Ароматаза присутствует во многих тканях организма: в гонадах, клетках стромы практически всех паренхиматозных органов, мышечных клетках, плаценте, головном мозге, жировой и костной тканях. Также ароматазная активность отмечается в очагах эндометриоза, клетках миомы матки, РМЖ и рака эндометрия. Активность ароматазы растет с возрастом, увеличением массы тела, при приеме гонадотропинов, а также алкоголя. Фермент играет важную роль в заживлении повреждений головного мозга и закладке пола плода. Якобы, изменяя активность ароматазы, можно добиться смены пола на противоположный на ранних стадиях развития эмбриона, однако до практического применения этой технологии еще далеко.

Избыток ароматазы является одной из причин наследственной формы раннего полового созревания и гигантмастии у девочек и гинекомастии у мальчиков. Представители обоих полов отличаются низким ростом, так как благодаря избытку эстрогенов быстро прекращается рост трубчатых костей. Недостаток ароматазы у девочек сопровождается ранними признаками вирилизации, а также первичной аменореей из-за избытка андрогенов. Оба пола имеют высокий рост, так как дефицит эстрогенов приводит к медленному окостенению эпифизов.

В основном ингибиторы ароматазы используются для лечения эстроген-положительного РМЖ, а также у мужчин, получающих тестостерон в качестве ЗГТ, чтобы смягчить резкие колебания эстрогенов в крови после инъекции тестостерона. Применение ингибиторов ароматазы приводит к значительному падению содержания эстрогенов в кровотоке и в тканях, в том числе опухолевых. По мнению некоторых экспертов, по эффективности лечения РМЖ эта фармгруппа превосходит препараты группы тамоксифена. К идее использования ингибиторов ароматазы у здоровых

женщин для профилактики РМЖ пришли, наблюдая за динамикой развития опухолей в контралатеральной (здоровой) молочной железе у женщин, получающих комбинированное лечение по поводу РМЖ, а также развитием повторных первичных опухолей и рецидивов [14]. С 2003 по 2008 г. были опубликованы результаты нескольких больших исследований, которые показали, что такие ингибиторы, как летрозол или аримидекс, более эффективно предупреждают появление опухоли в здоровой молочной железе, чем тамоксифен и его сородичи.

На основании полученных данных была поставлена задача выяснить, можно ли применять ингибиторы ароматазы у здоровых женщин с высоким риском развития РМЖ. Вот краткие результаты исследования IBIS-II Prevention, которое, фактически, продолжается и сегодня, хотя набор добровольцев прекращен еще в 2012 г. [23]. Для участия в исследовании отбирались женщины в возрасте 40–70 лет (последняя менструация должна быть не менее 1 года назад) из 18 стран. При этом участницы должны были присутствовать один или несколько из нижеперечисленных признаков: наличие родственниц с диагностированным РМЖ, доброкачественных опухолей молочной железы, наличие патологических изменений при маммографии, которые нельзя квалифицировать как новообразование. В основной группе 1 920 женщин получали 1 мг анастрозола ежедневно в течение 5 лет, в контрольной – плацебо. Первые данные были опубликованы в декабре 2013 г. За период наблюдения от 3 до 7 лет (средняя продолжительность наблюдения – 5 лет) в основной группе РМЖ был диагностирован у 2% женщин, в контрольной – у 4%. Статистика показала, что препарат снижает риск РМЖ на 53%.

Вот результаты исследования MAP3, которое было начато в 2004 г. и продолжается до сих пор, хотя набор добровольцев также прекращен [53]. В основной группе женщины принимали по 25 мг экеместана 1 раз в день в течение 5 лет, а в контрольной – плацебо. Всего участвует 4 560 женщин в состоянии постменопаузы, у которых риск РМЖ в ближайшие 5 лет по шкале Gail составляет не менее 1,66%. Особо отмечено, что участницы не являются носителями мутаций BRCA1 и BRCA2, которые ответственны за развитие РМЖ. Оказалось, что в основной группе за 3 года наблюдения было на 65% меньше случаев РМЖ, чем в контрольной. При этом в обеих группах не было разницы по частоте переломов костей, сердечно-сосудистых заболеваний, а также случаев рака других локализаций.

Несмотря на полученные результаты, решение об использовании ингибиторов ароматазы для профилактики РМЖ у здоровых женщин пока не принято. В том числе и потому, что остается ряд нерешенных вопросов, которые ограничивают доверие к борьбе с эстрогенами как методу предупреждения РМЖ.

Если поверить в то, что уровень эстрогенов действительно является основным фактором, который определяет риск развития РМЖ, а это доказано многочисленными исследованиями и в культурах клеток, и на моделях у экспериментальных животных, а также рядом эпидемиологических исследований, то непонятно почему и модуляторы эстрогеновых рецепторов, и ингибиторы ароматазы обеспечивают только 50–60% снижения риска заболевания, даже если брать

в расчет только его эстроген-позитивные формы. Ведь как бы там ни было, 50–60% эффективности сложно назвать существенным, например, если речь идет о результатах хирургической операции. Что же мешает антиэстрогенам делать свое доброе дело?

Неужели эстрогены и есть абсолютное зло с точки зрения канцерогенеза

Наиболее очевидный ответ состоит в том, что не только эстрогены участвуют в инициации и развитии рака. В этом, кстати говоря, и состоит основная проблема медицины, которая мешает ей перейти на принципиально новый уровень в лечении людей.

До сих пор в качестве причины какого-либо патологического процесса рассматривается один единственный фактор, на который затем и направляется вся мощь фармацевтического или иного воздействия. Но и честная наука, и практический опыт показывает, что это на самом деле не так. Один и тот же фактор может при разных условиях быть и болезнетворным, и защитным. Поэтому основную роль в развитии любой болезни играют случайно (или неслучайно!) складывающиеся сочетания многих и разных физиологических, биохимических, иммунологических и прочих обстоятельств.

В декабре 2014 г. (Troisi R. et al., 2014) большая англо-американско-монгольская команда исследователей установила, что монгольские женщины, у которых частота РМЖ одна из самых низких в мире, имеют значительно более высокий уровень эстрадиола, равно как и прогестерона в крови, чем, например, англичанки, среди которых частота РМЖ примерно в 10 раз выше, чем в Монголии [62]. Оказалось также, что монгольские женщины имеют значительно более низкий уровень тестостерона, чем англичанки. Неужели дело не в эстрогенах? Или, как минимум, не всегда в эстрогенах?

Эти вопросы одним из первых поднял директор Центра по изучению менопаузы в Сиднее (Австралия) В. Wren в статье «Иницируют ли половые гормоны рак молочной железы? Обзор доказательств», опубликованной еще в 2004 г. [70]. Фактически, официальное «обвинение» эстрогенов вместе с прогестероном в индукции РМЖ появилось вскоре после того, как тамоксифен был разрешен для профилактики РМЖ среди здоровых женщин. Оно было опубликовано в декабре 2002 г. в докладе федерального правительства США по канцерогенам, который готовится каждые два года. В первую очередь, это был серьезный удар по концепции ЗГТ у женщин, которая в западном мире практиковалась и практикуется очень широко.

Доктор В. Wren привел несколько возражений против идеи о потенциальной возможности эстрогенов инициировать рак, которые не являются бесспорными, однако ставят под сомнение необходимость жесточайшей борьбы против эстрогенов. Были среди этих аргументов и достаточно «скользкие», например, о том, что РМЖ чаще развивается у женщин в постменопаузе, когда эстрогенов в организме значительно меньше, чем в детородном возрасте. Известно, что самым существенным фактором канцерогенеза является возраст. Именно от возраста в первую очередь «портится» и сам генетический аппарат, и система его экспрессии, и механизмы

распознавания «свое—чужое». Если бы обе обследуемые группы, одна — состоящая из женщин детородного возраста, другая — состоящая из женщин в постменопаузе, могли иметь одинаковый средний возраст, то подобное возражение можно было бы рассматривать как серьезное. Но это невозможно.

Кроме того, Pike M. с соавт. в 1983 г. показали, что возрастной прирост РМЖ и новообразований других локализаций (например, рака толстой кишки) у женщин примерно одинаков до возраста 50 лет [49]. На этом рубеже сходство заканчивается. Дальше частота рака толстой кишки продолжает прежнюю динамику, а возрастное увеличение частоты РМЖ резко замедляется. Авторы утверждают, что, следуя предшествующему возрастному тренду, РМЖ после 50 лет (средний возраст менопаузы) должен встречаться как минимум в 6 раз чаще, но этого не происходит. И причина, как полагают исследователи, не что иное, как падение эстрогенов.

Были, несомненно, у доктора В. Wren и аргументы, заслуживающие внимания. Например, о том, что количество эстрогенов в ткани, непосредственно прилегающей к опухоли хоть в молочной железе, хоть в легких или других органах, в 20–30 раз выше, чем в отдаленных участках или в системном кровотоке. А это означает, ни много ни мало, то, что опухоль сама производит эстрогены для своих специфических целей, а именно для ускорения деления клеток и интенсификации ангиогенеза. Поэтому можно бороться с эстрогенами как угодно, но опухолевые клетки ими себя все равно обещают [47].

Подытоживает он так: женские половые гормоны, в том числе и эстрогены, оказывают стимулирующее влияние на уже имеющиеся, но недиагностированные опухоли молочной железы и никоим образом не влияют на саму инициацию опухолевого роста. Если эту мысль логически продолжить, то получается, что борьба с эстрогенами путем использования и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, и ингибиторов ароматазы тоже не должна оказывать существенного влияния на инициацию опухолевого роста. По мнению автора, вероятность той первой онкогенной мутации, с которой все и начинается, не зависит от уровня эстрогенов в частности и женских половых стероидов вообще.

Эта точка зрения периодически переозвучивается в разных специальных изданиях. Хотя, по большому счету, существенной разницы для практики нет в вопросе, на что же влияют эстрогены: на активизацию роста уже имеющейся, но недиагностированной опухоли или на ее инициацию. Ведь главная задача профилактики рака — предотвратить переход новообразования в инвазивную форму, поскольку полностью исключить появление карцином *in situ* в организме человека во второй половине его жизни — задача на сегодняшний день нереальная.

Очень интересное мнение высказывает Катрин Брискен из Института исследований рака в Лозанне (Швейцария). Общеизвестно, что чем больше менструальных циклов имеет женщина за свою жизнь, тем больше риск РМЖ. Именно поэтому было время, когда РМЖ называли болезнью монахинь. Госпожа Брискен задалась простым вопросом: какая же фаза менструального цикла представляет наибольшую опасность для развития РМЖ. Проследим за ее рассуждениями, опубликованными в журнале *Nature* (июнь 2013) [6].

Во время первой фазы цикла клетки молочной железы находятся практически в состоянии покоя, их пролиферация минимальна. Все меняется, когда становится много прогестерона. В лютеиновой фазе эпителий терминальных отделов протоков начинает активно размножаться. Соответственно, вероятность появления «сбоев» в процессе размножения значительно возрастает. А именно в этих терминальных отделах начинается любой вариант РМЖ независимо от его гистологической классификации. С другой стороны, известно, что чем короче цикл, тем больше риск РМЖ. Но если цикл по какой-то причине укорачивается, то в первую очередь за счет первой фазы, поскольку лютеиновая фаза более стабильна по длительности. Значит, опять повышенный риск РМЖ связан с более длительным воздействием на ткани прогестерона, но не эстрогенов?

В последние годы появилась и другая информация, которая в определенной мере не только объясняет, почему канцерпротективный эффект антиэстрогенов является ограниченным, но и позволяет предполагать, что вряд ли от них стоит ожидать чего-то большего. Оказалось, например, что существуют такие биологические мелочи, которые и вооруженным глазом заметить не так-то просто, но они оказывают очень серьезное влияние на описываемые процессы. Первая среди подобных мелочей — *леупаксин*. Не углубляясь в молекулярно-биологические тонкости, отметим, что этот небольшой белок из семейства паксиллинов способен делать немислимое: он активирует эстрогеновые рецепторы, когда рядом самих эстрогенов вообще нет [29]. Леупаксин активно синтезируется клетками РМЖ, РПЖ и рака эндометрия, в значительно меньшем количестве — клетками рака легкого. В настоящее время нет лекарств, которые бы имели данный протеин в качестве мишени.

Или, например, Madhavan S. и соавт. (2015) установили, почему примерно 30% женщин не отвечают на лечение эстроген-зависимого РМЖ тамоксифеном [35]. Оказалось, что у них экспрессируется специфический тип эстрогеновых рецепторов, доселе неведомый (ERR γ), на который тамоксифен не действует, но сами эстрогены с ним охотно соединяются. Отсюда следует, что и с точки зрения профилактики РМЖ не надо ждать положительного эффекта от тамоксифена и его родственников у женщин, имеющих подобные рецепторы.

McVeigh T. и соавт. (2015) показали, что женщины, обладающие онкогеном KRAS, который считается доказанным фактором риска рака яичников и встречается почти у половины пациентов с колоректальным раком, показывают противоположную реакцию на эстрогены и, соответственно, антиэстрогены [39]. У носительниц KRAS падение эстрогенов индуцирует онкогенез. Например, удаление яичников у них приводит к развитию РМЖ, равно как и прекращение ранее начатой ГЗТ, причем, после этого наиболее часто развивается самая агрессивная форма РМЖ — трижды негативный. Сколько подобных нюансов таит в себе природа — неизвестно. Но то, что каждый из них — это обманутая надежда кого-то из потребителей антиэстрогенов, факт несомненный.

Список литературы находится в редакции.
Окончание — в следующем номере