

12. AstraZeneca Pharmaceuticals. Arimidex (anastrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
13. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Femara (letrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
14. Pfizer. Aromasin (exemestane tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.pfizer.com> [Accessed 2006].
15. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary Am J Cancer 2006;5(4) breast cancer. Intergroup Exemestane Study. N Engl J Med 2004;350(11):1081—92.
16. Geisler J., King N., Anker G. et al. In vivo inhibitors of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 1998;4(9):2089—93.
17. Johannessen D.C., Engan T., Di Salle E. et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. Clin Cancer Res 1997;3(7):1101—8.
18. Coombes R.C., Hall E., Snowden C.F. et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen - updated survival analysis [abstr 3]. Breast Cancer Res Treat 2004;(88 Suppl 1):7. Plus oral presentation at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2004 Dec 8—11, San Antonio (TX).
19. Coombes R.C., Paridaens R., Jassem J. et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study [abstr LBA527]. J Clin Oncol 2006;24(18):933. Plus oral presentation at the 42nd Annual Meeting of the ASCO 2006 Jun 2—6; Atlanta (GA).
20. Kudchadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. CA Cancer J Clin 2005;55(3):145—63.
21. Younis T., Rayson D., Dewar R. et al. Modeling for cost-effective strategies in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women with breast cancer: upfront aromatase inhibitors vs sequential tamoxifen-aromatase inhibitors [abstr 5089]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):237—8. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).
22. Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. et al. Skeletal effect of exemestane in the Intergroup Exemestane Study (IES) - 2 year bone mineral density (BMD) and bone biomarker data [abstr 5076 plus poster]. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).
23. Lonning P.E., Geisler J., Krag L.E. et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(22):5126—37.
24. Lonning P.E. Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2—3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. Ann Oncol 2006;17(2):217—25.
25. Lonning P.E. Exemestane for breast cancer prevention: a feasible strategy? Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 2):918—24.
26. Markopoulos C., Chrissochou M., Michailidou A. et al. Effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal operable breast cancer patients following 5—7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. Anticancer Drugs 2005;16(8):879—83.
27. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA 2002;288(16):2015—22.
28. Fallowfield L.J., Bliss J.M., Porter L.S. et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(6):910—7.
29. Gil J.M., Lluch A., Gonzalez P. et al. Pharmacoeconomic analysis of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer [abstr PCN15]. Value Health 2005 Nov—Dec;8(6):37—8. Plus poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2005 Nov 6—8, Florence.
30. Anker G.B., Refsum H., Ueland P.M. et al. Influence of aromatase inhibitors on plasma total homocysteine in postmenopausal breast cancer patients. Clin Chem 1999;45(2):252—6.
31. Bundred N.J. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. Br Cancer 2005;(93 Suppl 1):23—7.
32. Gradishar W.J. Safety considerations of adjuvant therapy in early breast cancer in postmenopausal women. Oncology 2005;69(1):1—9.
33. Skedgel C., Rayson D., Dewar R. et al. Cost-utility evaluation of adjuvant hormonal options in postmenopausal women with breast cancer: tamoxifen vs. anastrozole vs. tamoxifen then exemestane [abstr 5036]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):217—8.
34. Risebrough N.A., Verma S., Trudeau M. et al. Economic evaluation of switching to exemestane at 2.5 years versus continuing tamoxifen as adjuvant therapy in early breast cancer; a Canadian perspective [abstr 2050]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):101. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8—11, San Antonio (TX).

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Т. Зулъкарнаева¹, Р.Х. Хакимова¹, Е.И. Лапан², И.Л. Благодетелев³

¹Республиканский клинический онкологический диспансер; ²Городская поликлиника №43;

³Поликлиника городской клинической больницы №21, Уфа

INDOL-3-CARBINOL IN THE TREATMENT OF BENIGN BREAST DISORDERS

E.T. Zulkarnayeva¹, R.H. Hakimova¹, Ye.A. Lapan², I.L. Blagodetev³

¹Republic clinical oncology dispensary; ²Municipal policlinic №43; ³Policlinic of Municipal clinical hospital №21, Ufa

123 patients with various forms of fibrocystic mastopathy (n=114) and fibroadenoma of mammary gland (n=9) were enrolled into the study. Indol-3-carbinol (indinol, Close corporation «Mirax-Pharma») was administered in the dose of 300—400 mg per day for 3—6 months. Disappearance of complaints to pain was observed in 35% of patients after 3 months of therapy and in 63% — after 6 months of therapy. Objective signs of fibrocystic mastopathy completely regressed in 9% of patients after 3 months of therapy and in 16% — after 6 month of therapy. Overall considerable improvement of condition or complete cure was seen in 55% of patients after 3 month of treatment and in 92% — after 6 months of therapy. Thus, indinol is highly effective and safe agent for treatment of different types of mastopathy.

Введение

В настоящее время в России различные патологические состояния молочных желез выявляются в 60% случаев у пациенток старше 40 лет и в 25% — моложе 30 лет. При этом диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) наблюдается у 50% из них, узловые формы мастопатии — у 20%, а фиброаденомы — в 18% случаев [1].

Как было установлено в ряде эпидемиологических исследований, рак молочной железы встречается в 3—5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30—40 раз чаще — при узловых формах мастопатии с атипичной пролиферацией эпителия молочных желез. В связи с этим доброкачественные заболевания молочных желез представляют огромный интерес для врачей как возможный фон возникновения рака молочных желез [2].

По определению ВОЗ, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Гиперплазия тканей молочной железы имеет достаточно сложную картину, что, очевидно, связано с разнообразием патогенетических механизмов развития мастопатии [3]. Данная патология является в большинстве случаев гормонально-зависимым заболеванием [2]. Однако она всегда связана и с нарушением регуляции пролиферативных процессов в ткани молочной железы, обусловленным дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов [4]. Нарушение баланса между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз, приводит к гиперплазии тканей. Поскольку к этим факторам относятся не только гормоны, но и такие цитокины, как EGF, TNF, VEGF, IL-1 [3], то очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов мастопатии [2]. С этой целью нами было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности препарата индинол в лечении различных форм мастопатии. Действующее вещество препарата — индол-3-карбинол — обладает способностью оказывать влияние одновременно на несколько патогенетических механизмов развития мастопатии. К мишеням воздействия индинола относятся:

1) метаболизм эстрогенов (индол-3-карбинол препятствует образованию 16 α -гидроксиэстрона, обладающего канцерогенными свойствами [5, 6]);

2) факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию

тканей молочной железы (индол-3-карбинол подавляет внутриклеточную передачу сигналов пролиферативных факторов [7]);

3) регуляция способности клеток к апоптозу (индол-3-карбинол стимулирует апоптоз в опухолевых клетках [8]).

Материалы и методы

В исследование были включены 123 пациентки с установленным диагнозом ФКМ ($n=114$) или фиброаденомы ($n=9$). Наиболее распространенным вариантом ФКМ была мастопатия с преобладанием кистозного компонента, установленная у 54 больных. У 46 пациенток диагностирована мастопатия с преобладанием железистого компонента. У 12 больных выявлена узловатая или диффузно-узловатая мастопатия (наличие одного или нескольких узлов на фоне диффузного уплотнения ткани молочной железы). Пациентки с узловой ФКМ от оперативного лечения отказались до включения в исследование. Средний возраст больных составил $39,9 \pm 10,3$ года. Индинол назначался в дозировке по 2 капсулы 2 раза в день (при массе тела > 60 кг) или по 1 капсуле 3 раза в день (при массе тела < 60 кг). Длительность курса лечения — 3—6 мес. Первый контрольный осмотр проводился через 3 мес после начала лечения. При достижении значительного улучшения или излечения в этом случае препарат отменялся ($n=51$), в противном случае лечение продолжалось до 6 мес ($n=72$). Подобное разделение было предпринято для изучения возможности применения различных по длительности курсов лечения. В качестве объективного критерия состояния объемных образований (узлов, опухолей и кист) проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и маммография. До включения в исследование через 3 и 6 мес пациентки оценивали уровень боли в молочных железах по 10-балльной шкале.

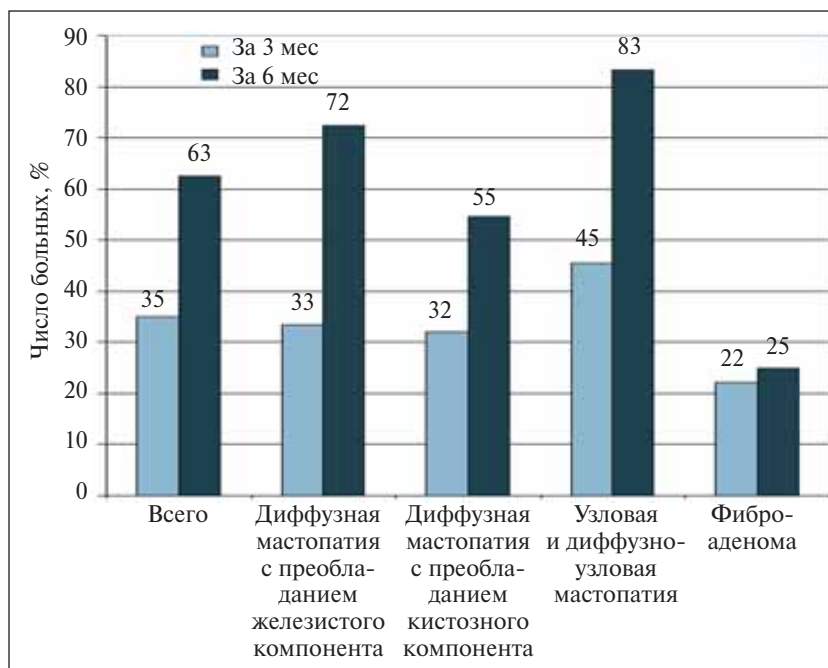


Рис. 1. Исчезновение масталгии (0—1 балл из 10) у пациенток к концу курса лечения

ИНДИНОЛ[®]

Индол-3-карбинол



- **Блокирует все пути стимуляции патологической клеточной пролиферации¹**
- **Нормализует метаболизм эстрогенов²**
- **Является безопасным средством негормонального происхождения**

¹ Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann. NY Acad. Sci., 1999, 889, 204-213

² Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. N. Engl. J. Med., 2001, 344 (4), 276-285

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

**Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»**

121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел/факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru

E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru

Результаты и обсуждение

Побочные эффекты от проводимой терапии были выражены у 3 (2,4%) больных: у 2 пациенток — боли в эпигастрии и у 1 — диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку прошли через несколько дней на фоне применения симптоматической терапии. Столь низкий процент побочных эффектов указывает на хорошую переносимость индинола.

Применение препарата дало значительный эффект на субъективные проявления ФКМ. Исчезновение жалоб на боли было отмечено у 35% больных за 3 мес и у 63% — за 6 мес (рис. 1). При этом наилучший эффект наблюдался у пациенток с узловой и диффузно-узловой формой мастопатии — полная ликвидация болей в молочной железе в 83% случаев (в течение 6 мес лечения). В среднем медиана интенсивности болей, измеряемая по 10-балльной шкале, у всех больных снизилась от 5 до 2 баллов через 3 мес лечения и до 1 балла — через 6 мес (отличия статистически значимы, тест Фридмана, $p < 0,00001$).

Различное по степени облегчение масталгии отметили 84% всех пациенток в течение 3 мес и 89% — за 6 мес (рис. 2). Наилучшие результаты были зафиксированы у пациенток с диффузной мастопатией с преобладанием железистого компонента — 93 и 100% соответственно.

Выделения из соска выявлены у 9 (7,1%) больных до лечения. У всех из них выделения прекратились к концу курса лечения.

Наиболее важным для оценки эффективности препарата было изучение влияния Индинола на объективные признаки ФКМ. С этой целью при наличии диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента учитывалось уменьшение числа уплотнений (пальпаторно), в случае развития ФКМ с преобладанием кистозного компонента — числа кист (по данным УЗИ), при узловой и диффузно-узловой мастопатии — числа количества узлов (пальпаторно и по данным маммографии), в случае наличия фиброаденом — числа опухолей (пальпаторно и по данным УЗИ).

Различная степень регресса объемных образований установлена у 38% пациенток после 3 мес лечения и у 56% — после 6 мес лечения. Частичный регресс уплотнений у больных ФКМ с преобладанием железистого компонента наблюдался у 45%

пациенток после 3 мес лечения и у 71% — после 6 мес лечения; уменьшение числа — у 44 и 59% больных соответственно. Фиброаденома подверглась частичному регрессу у 3 из 9 пациенток после 3-месячного курса лечения.

Объективные признаки мастопатии отсутствовали у 9% пациенток после 3 мес лечения и у 16% — после 6 мес лечения (рис. 3).

Наилучшая эффективность по критерию полного исчезновения объективных признаков заболевания имела место у больных ФКМ с преобладанием железистого компонента: в 16% случаев за 3 мес и в 21% — за 6 мес приема индинола. Отмечено менее эффективное влияние Индинола на такое проявление мастопатии, как узлы при узло-

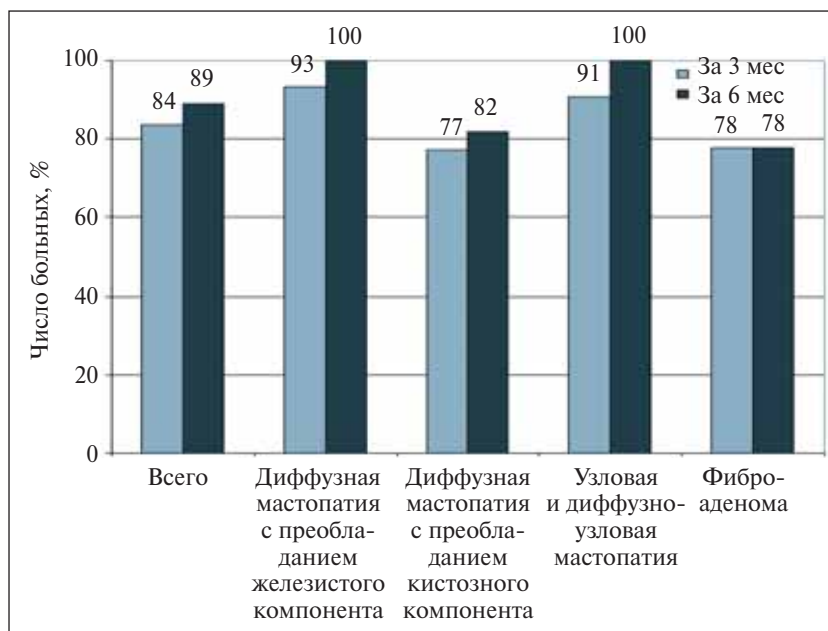


Рис. 2. Уменьшение масталгии у пациенток к концу курса лечения

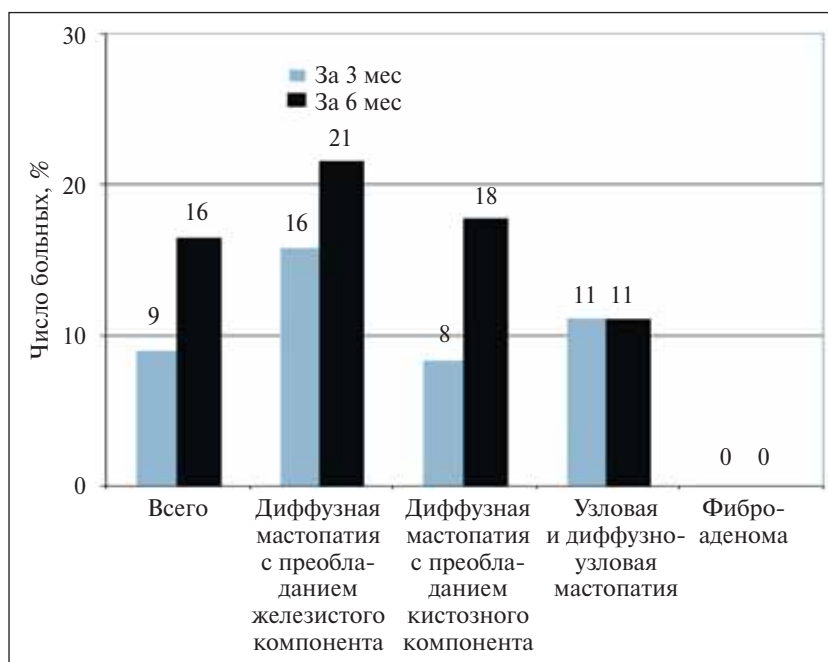


Рис. 3. Полный регресс объемных образований у пациенток

вых и диффузно-узловых формах: полный регресс узлов произошел у 1 (11%) из 9 больных после 3 мес лечения (при отсутствии регресса в течение 3 мес лечение далее не продолжалось).

В целом у пациенток с диффузными формами ФКМ субъективное улучшение состояния или полное исчезновение жалоб зафиксированы в 85% случаев после 3-месячного курса лечения и в 90% — после 6 мес терапии, а объективное улучшение — в 44% больных после 3-месячного курса лечения и в 63% — после 6-месячного. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с известными ранее данными [9].

Отсутствие побочных эффектов в сочетании с достаточно высокой эффективностью позволяет рекомендовать Индинол в качестве одного из средств первого ряда в лечении ФКМ. Особо хотелось бы отметить способность препарата положительно влиять на уплотнения и узлы в молочных железах, подтвержденную данными объективных исследований. Индинол может быть рекомендован для длительной терапии пациенток при отказах от оперативного лечения узловой формы ФКМ. Таким образом, препарат является высокоэффективным и безопасным при длительном применении средством лечения различных форм мастопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.А. Заболеваемость и выявляемость рака молочной железы (некоторые клинические, эпидемиологические и статистические аспекты). Маммология 1994;3:10—3.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез. М.; 1993.
3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
5. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann NY Acad Sci 1999;889:204—13.
6. De Kruif C.A., Marsman J.W., Venekamp J.C. et al. Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: detection in vivo and enzyme induction in vitro. Chem Biol Interact 1991;80:303—15.
7. Brew C.T., Aronchik I., Hsu J.C. et al. Indole-3-carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. Int J Cancer 2006;118(4):857—68.
8. Rahman K.W., Sarkar F.H. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-(kappa)B contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. Cancer Res 2005;65:364—71.
9. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. Опух жен репродукт сист 200; (4):45—8.

ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (часть I)

Н.Ю. Добровольская, Э.К.Возный, Ю.М. Бычков

ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающийся вид злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно регистрируется более 1 млн вновь заболевших РМЖ женщин и свыше 400 тыс. — умирают от этого заболевания. Частота развития РМЖ увеличивается с возрастом: $\frac{3}{4}$ пациенток с этим диагнозом имеют постменопаузальный статус, из них примерно у 80% в опухоли присутствуют рецепторы гормонов [1].

Адъювантное гормональное лечение РМЖ у женщин в менопаузе

Современные исследования, посвященные использованию адъювантной эндокринотерапии, доказали возможность гормонального воздействия в различных клинических ситуациях.

У женщин моложе 50 лет в случае удаления яичников — хирургическим методом или посредством облучения, без использования химиотерапии (ХТ) — наблюда-

Таблица 1. Эффективность хирургического удаления яичников, ХТ и терапии тамоксифеном у женщин моложе 50 лет с ранним РМЖ (косвенное сравнение)

Источник	Вариант лечения	Число больных	Стандартное отклонение выживаемости, % безрецидивной	общей
ЕВСТCG Lancet, 1996:				
— 348: 1189—1196	Хирургическая овариэктомия	1295	5 (7)*	24 (7)
— 352: 930—942	ХТ	4540	35 (4)	27 (5)
— 351: 1451—1467	Тамоксифен** (в течение 5 лет)	1327	45 (8)	32 (10)

*По сравнению с наблюдением. **У женщин с эстроген-рецепторположительными (ЭР+) опухолями.