

И.Б. Щепотин¹, А.С. Зотов¹, Р.В. Любот¹, Н.Ф. Аникусько², И.И. Любот²

РОЛЬ ПОДАВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца²Киевский городской клинический онкологический центр, Киев, Украина

Введение

Гормонотерапия (ГТ) является эффективным методом системного лечения гормоно-зависимого рака молочной железы (РМЖ). Ее возникновение связывают с работами шотландского хирурга G. Beatson [1, 3] который в 1896 г. опубликовал результаты успешного лечения трех больных РМЖ в пременопаузе, которым была проведена двусторонняя овариэктомия (ДО). С того времени, проведено большое количество рандомизированных исследований, целью которых было изучение эффективности ГТ у женщин — больных РМЖ. У пациенток с гормонозависимым РМЖ (ГЗРМЖ) эффективность адъювантной химиотерапии лишь частично опосредуется эндокринными механизмами [4, 8], в то время как важной задачей гормональной терапии является ограничение доступности эстрогенов для клеток РМЖ. Это достигается путем блокирования антиэстрогенами рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или уменьшением концентрации эстрогенов в крови путем угнетения функции яичников. Существует несколько методов супрессии функции яичников: хирургический, медикаментозный, лучевая кастрация [9].

Двусторонняя овариэктомия длительное время считалась стандартом лечения больных РМЖ. Преимуществами хирургической кастрации является быстрое и постоянное снижение уровня эстрогенов, характерное для менопаузы. Однако, необходимость хирургического вмешательства, послеоперационная летальность, достигающая по некоторым данным 5% [18], необходимость реабилитации больных, что может задерживать начало системной терапии, и потеря пациентками фертильности значительно ограничивают применение данного метода ГТ у больных РМЖ.

Облучение яичников, как метод достижения постменопаузального уровня эстрогенов, применяется более 70 лет. Лучевая абляция — относительно доступный метод, эффективность которого зависит от дозы облучения и возраста пациентки. Этот метод характеризуется относитель-

но медленным снижением концентрации эстрогенов, неполной или «обратимой» абляцией. Частота восстановления функции яичников после лучевой кастрации составляет 13% у пациенток в возрасте до 50 лет и 35% у женщин до 35 лет [16].

С появлением синтетических агонистов (аналогов) гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) начался новый этап в ГТ пременопаузальных больных РМЖ. Агонисты ГнРГ обеспечивают достаточно эффективное и обратимое подавление функции яичников. Чаще всего с этой целью применяют гoserелин, трипторелин и бусерелин. Основными побочными эффектами аналогов ГнРГ является нарушение фертильности, снижение либидо, потливость, головная боль, потеря плотности костной ткани, гиперкальциемия и т.п. Ряд клинических исследований показали, что по эффективности агонисты ГнРГ у больных РМЖ в пременопаузе не уступают хирургической кастрации [15, 25].

К сожалению, в настоящее время нет или мало клинических исследований, целью которых является сравнение эффективности различных методов подавления функции яичников. Поэтому считается, что различные методы (медикаментозный, хирургический и лучевой) абляции яичников являются примерно одинаково эффективными. Преимущества и недостатки различных методов подавления функции яичников приведены в таблице 1.

Возникновение аменореи у пациенток, получающих адъювантную химиотерапию (АХТ) и/или гормонотерапию (тамоксифен) по поводу РМЖ, некоторые авторы рассматривают как один из методов медикаментозной абляции яичников [5, 28]. Аменорея, ассоциированная с химиотерапией, является результатом токсического действия на яичники алкилирующих цитостатиков. Аменорея возникает примерно у 70% женщин в пременопаузе, получающих химиотерапию (ХТ). Причем, у женщин до 40 лет аменорея вследствие приема химиотерапевтических препаратов зарегистрирована у 40% больных, а у пациенток

Таблица 1

Преимущества и недостатки различных методов подавления функции яичников у больных РМЖ

Метод абляции	Преимущества	Недостатки	Дозы и варианты введения
Хирургическая	1. Быстрый эффект 2. 100% эффективность	1. Послеоперационные осложнения и необходимость реабилитации 2. Необратимая потеря фертильности	—
Лучевая	1. Технически относительно простой метод	1. Медленный эффект 2. Неполный или обратимый эффект	—
Медикаментозная			
Госерелин	1. Простота достижения эффекта 2. Восстановление фертильности (со временем)	1. Необходимость повторных введений 2. Высокая стоимость	3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней
Трипторелин			3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней
Бусерелин			3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней
Лейпрорелин			11,25 мг внутримышечно каждые 3 мес.

старше 40 лет эта цифра составляет 90% [18]. Вполне логично, что у больных гормонозависимым РМЖ возникновение аменореи вследствие токсического действия химиопрепаратов на функцию яичников положительно влияет на прогноз течения заболевания. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют об увеличении общей и безрецидивной выживаемости больных в возрасте до 50 лет, у которых была зарегистрирована аменорея на фоне адъювантной химиотерапии [7, 17, 28]. Применение тамоксифена после АХТ увеличивает частоту возникновения и длительность аменореи у пациенток с РМЖ на 4–20%, но механизм возникновения аменореи на фоне приема тамоксифена и ее влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных окончательно не изучены.

Подавление функции яичников как альтернатива адъювантной системной терапии РМЖ

Подавление функции яичников как альтернатива адъювантной химиотерапии РМЖ

Одним из первых исследований, которое оценивало эффективность абляции яичников у больных РМЖ в пременопаузе, по сравнению с адъювантной химиотерапией, было исследование, инициированное Scottish Cancer Trials Breast Group (SCTBG) в 1980 г. [23]. В его рамках после рандомизации 332 пациентки со II стадией РМЖ, независимо от рецепторного статуса опухоли, получали 6 циклов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) по программе CMF (циклофосфамид—750 мг/м², метотрексат—50 мг/м² и фторурацил—600 мг/м² каждые 3 нед) или хирургическую или лучевую абляцию яичников. При максимальном наблюдении в течение 12 лет статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ) больных в обеих группах не было. Повторный анализ выживаемости 270 больных после оценки экспрессии РЭ в опухоли обнаружил повышение отношения рисков смерти (ОР = 2,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,3–4,2) у пациенток с РЭ-отрицательным РМЖ, которым была проведена абляция яичников. Относительно пациенток с РЭ-положительным РМЖ была выявлена прямая зависимость между концентрацией РЭ в опухоли и эффективностью проводимого лечения. Увеличение показателей выживаемости больных (медиана наблюдения 13,9 лет) при концентрации РЭ ≥ 20 фмоль/мг белка обнаружено у пациенток, которым выполнена хирургическая или лучевая кастрация, а у больных с низкой концентрацией РЭ (<20 фмоль/мг белка) показатели выживаемости были выше в группе АПХТ по программе CMF [23, 26]. Результаты этого исследования стали основой для дальнейшего изучения эффективности медика-

Таблица 2

Результаты исследований сравнительной эффективности направленного подавления функции яичников и химиотерапии у больных ГЗРМЖ в пременопаузе

Название исследования (количество пациенток)	Вид лечения	Результаты	Выводы
ZEBRA ¹ (n = 1189)	Госерелин в течение 2 лет против 6 циклов CMF	БРВ (СР 1,05, 95% ДИ от 0,88 до 1,24, p = 0,60); ОВ (ОР 0,94, 95% ДИ от 0,75 до 1,18, p = 0,62)	У больных ГЗРМЖ эффективность госерелина соответствует эффективности CMF
TABLE ² (n = 227)	Лейпрорелин в течение 2 лет против 6 циклов CMF	5-тилетняя БРВ 63,9% против 63,4%	У больных ГЗРМЖ эффективность лейпрорелина соответствует эффективности CMF
GABG IV-A-93 ³ (n = 771)	Госерелин в течение 2 лет против 3 циклов CMF	5-тилетняя БРВ 85% против 81% ОВ (ОР 0,81 95% ДИ от 0,56 до 1,17, p=0,25).	У больных ГЗРМЖ эффективность госерелина соответствует эффективности CMF

¹ Zoladex Early Breast Cancer Research Association; ² Takeda Adjuvant Breast Cancer Study; ³ trial 'A-93' of the German Adjuvant Breast Cancer Group

БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость

ментозного угнетения функции яичников у больных ГЗРМЖ в пременопаузе (см. табл. 2).

Одним из крупнейших исследований эффективности медикаментозной кастрации по сравнению с химиотерапией является многоцентровое (102 клиники в 15 странах) рандомизированное исследование ZEBRA, которое началось в 1990 г. [14]. В исследование включено 1640 первично операбельных пациенток в пременопаузе больных РМЖ II стадии и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ). Из 1640 пациенток 26 выбыло, 1189 (73,7%) имели РЭ-положительный РМЖ, 304 (18,8%) — РЭ-отрицательные опухоли и у 121 (7,5%) рецепторный статус опухоли был неизвестен. 1614 больных после рандомизации получали либо 6 циклов адъювантной ПХТ ($n = 817$) по программе CMF (циклофосфамид — 500 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни или циклофосфамид по 100 мг/м² перорально с 1 по 14 день, метотрексат — 40 мг/м² и фторурацил — 600 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни каждые 4 нед) или гoserелин ($n = 797$) по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 2 лет. При медиане наблюдения 87 месяцев показатели общей и безрецидивной выживаемости больных с РЭ-положительным РМЖ не отличались. У больных РЭ-отрицательным РМЖ показатели ОВ и БРВ были значительно выше в группе пациенток, получавших АПХТ, что свидетельствует о неэффективности гормонотерапии у вышеупомянутых больных. После 6 мес лечения аменорея зафиксирована у более чем 95% больных из группы гoserелина и у 59% женщин, получавших АПХТ.

В многоцентровом (71 центр в Германии и Украине) рандомизированном исследовании TABLE с участием 599 пациенток в пременопаузе больных ГЗРМЖ с метастатическим поражением РЛУ оценивали эффективность адъювантной терапии лейпрорелином против ПХТ [24]. Из 599 пациенток, включенных в исследование, доступными для исследования оказались данные лишь 227 больных; среди них 110 — получали лейпрорелин по 11,25 мг внутримышечно каждые 3 мес. в течение 2 лет и 117 женщин — курсы АПХТ по «классической» программе CMF (циклофосфамид по 100 мг/м² перорально с 1 по 14 день, метотрексат — 40 мг/м² и фторурацил — 600 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни каждые 4 нед), 6 циклов. При среднем периоде наблюдения 69 мес 5-тилетняя БРВ больных, получавших лейпрорелин, составила 69,3% против 63,4% у пациенток, получавших АПХТ. Более 95% больных на фоне лейпрорелина имели аменорею, тогда как на фоне химиотерапии — только 62,1%.

Следующее многоцентровое рандомизированное исследование GABG IV-A-93 включало 771

пациентку в пременопаузе с РЭ-положительным РМЖ без метастазов в РЛУ [27]. В рамках данного исследования больные в адъювантном режиме получали или гoserелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 2 лет ($n = 393$), или 3 цикла АПХТ по программе CMF (циклофосфамид — 500 мг/м², метотрексат — 40 мг/м² и фторурацил — 600 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни) каждые 4 нед ($n = 378$). Показатели 5-летней ОВ и БРВ больных в исследуемых группах существенно не отличались и составили для БРВ 85% у больных в группе «гoserелина» против 81% у пациенток, получивших АПХТ. Отношение риска смерти для больных из группы «гoserелина» по сравнению с группой CMF составило 0,81 (95% ДИ от 0,56 до 1,17, $p = 0,25$).

Подавление функции яичников как альтернатива адъювантной гормонотерапии РМЖ антиэстрогенами

Для оценки эффективности адъювантной гормонотерапии у больных ГЗРМЖ в пременопаузе проведено большое количество исследований. Крупнейшим из них является исследование под названием Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPPP), которое инициировано 4 международными организациями по изучению РМЖ (Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group, Stockholm Breast Cancer Study Group, South East Sweden Breast Cancer Group, and Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia). 2710 больных ГЗРМЖ в пременопаузе после прохождения первичной терапии (хирургическое вмешательство/ лучевая терапия/химиотерапия) согласно международным стандартам, включали в одну из четырех исследуемых групп: 1) гoserелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 2 лет, 2) тамоксифен по 20 или 40 мг ежедневно в течение 2 лет, 3) гoserелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней + тамоксифен по 20 или 40 мг ежедневно в течение 2 лет, 4) без дальнейшего лечения. В рамках данного исследования выделена группа больных ($n = 444$), получавших гoserелин, и пациенток ($n = 448$), получавших тамоксифен. При медиане наблюдения 15 лет с момента рандомизации показатели ОВ и БРВ больных в исследуемых группах не отличались [2, 13].

Подавление функции яичников + тамоксифен по сравнению с другими методами адъювантной системной терапии РМЖ

Агонисты ГнРГ + тамоксифен по сравнению с монотерапией тамоксифеном

В исследовании ZIPPP выделены группы пациенток, получавших или монотерапию тамоксифеном по 20 или 40 мг ежедневно в течение 2

Дизайн и результаты исследований эффективности комбинации агонистов ГнРГ с тамоксифеном по сравнению с химиотерапией у больных ГЗРМЖ в пременопаузе

Название исследования (количество пациенток)	Вид лечения	Результаты	Выводы
ABCSG 5 1 (n = 1189)	Г + Там против 6 циклов CMF	БРВ (ОР 0,83, 95% ДИ от 0,62 до 1,11); ОВ (ОР 0,76, 95% ДИ от 0,5 до 1,15)	Г+Там увеличивает БРВ по сравнению с 6 циклами CMF
FASG 06 2 (n = 333)	Т + Там против 6 циклов FE50C	БРВ (ОР 1,07, 95% ДИ от 0,68 до 1,68); ОВ (ОР 0,7, 95% ДИ от 0,33 до 1,5)	У больных ГЗРМЖ эффективность Т + Там равна эффективности FE50C
1 Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5; 2 French Adjuvant Study Group trial 06; Г — гoserелин; Т — трипторелин; Там — тамоксифен.			

лет, или комбинированное лечение, включавшее гoserелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней + тамоксифен по 20 или 40 мг ежедневно в течение 2 лет [2, 13]. При этом, поскольку результаты ОВ и БРВ больных из этих групп не представлены авторами, сравнить результаты лечения невозможно. Однако, мета-анализ результатов подгруппы из 1013 пациенток, которые принимали участие в исследовании ZIPP, не выявил существенной разницы показателей общей (ОР 0,84, 95% ДИ от 0,59 до 1,19, $p = 0,33$) и безрецидивной (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,67 до 1,2, $p = 0,2$) выживаемости больных при комбинированной терапии (гoserелин + тамоксифен) по сравнению с монотерапией тамоксифеном при медиане наблюдения 12 лет [6].

Отсутствие статистически значимых различий в показателях ОВ и БРВ пременопаузальных больных I-IIIА стадией ГЗРМЖ при добавлении агонистов ГнРГ (в течение 5 лет) к стандартной гормонотерапии тамоксифеном (по 20 мг в сутки в течение 5 лет) подтверждено в исследовании INT-0142 (n = 345) [19, 20]. Отношение рисков для БРВ составило 0,88 (95% ДИ, от 0,48 до 1,61, $p = 0,67$) и 0,65 — для ОВ (95% ДИ, от 0,23 до 1,84, $p = 0,42$).

Агонисты ГнРГ + тамоксифен по сравнению с монотерапией агонистами ГнРГ

Проведено исследование EOCG 5188 INT-0101, целью которого было сравнить эффективность агонистов ГнРГ в комбинации с тамоксифеном и монотерапией агонистами ГнРГ [7]. В исследование включено 1503 пациенток в пременопаузе с РЭ-положительным РМЖ и метастазами в РЛУ; больные рандомизированы на три группы. В первой группе пациенты получали 6 циклов АПХТ по программе CAF (циклофосфамид по 100 мг/м² перорально с 1 по 14 день, доксорубин—30 мг/м² и фторурацил—500 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни каждые 4 нед), во второй группе—6 циклов CAF и гoserелин (по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет) начиная с 29 дня 6-го цикла CAF, а в третьей—лечение, которое получали пациенты 2-й группы, дополняли назначением тамоксифена по 20 мг в сутки в течение

5 лет, начиная с первого введения гoserелина. При среднем периоде наблюдения 115 месяцев лучшие показатели БРВ зафиксированы в группе CAF+гoserелин+тамоксифен (68%) по сравнению с группой CAF + гoserелин и CAF (60% и 57% соответственно), ОР 0,74 (95% ДИ от 0,6 до 0,91, $p < 0,01$), но различия между показателями ОВ были статистически недостоверными (76%, 73% 70% соответственно), ОР 0,91 (95% ДИ от 0,71 до 1,15, $p = 0,21$).

Агонисты ГнРГ + тамоксифен по сравнению с полихимиотерапией

Эффективность комбинации агонистов ГнРГ с тамоксифеном по сравнению с АПХТ изучалась в 2 рандомизированных исследованиях (ABCSG 5 и FASG 06) с участием около 1500 больных РМЖ. Дизайн и результаты этих исследований приведены в табл. 3.

В многоцентровом рандомизированном исследовании ABCSG 5, инициированном Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, изучалась эффективность комбинации гoserелина с тамоксифеном по сравнению с АПХТ по программе CMF [12]. В исследование включено 1099 женщин в пременопаузе с I-II стадией ГЗРМЖ. Из 1099 больных конечному анализу подлежало 1034 женщин, которых в зависимости от адъювантного лечения разделили на 2 группы. Пациентки одной из групп (n = 511) в качестве адъювантной терапии получали гoserелин (по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 3 лет) и тамоксифен (20 мг в сутки в течение 5 лет), в другой группе больные (n = 523) получали 6 циклов АПХТ по программе CMF (циклофосфамид—600 мг/м², метотрексат—40 мг/м² и фторурацил—600 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни) каждые 4 нед. Пятилетняя БРВ больных была выше в группе гoserелин + тамоксифен (81%) по сравнению с пациентками, получавшими АПХТ (76%) ($p = 0,037$). Статистически значимых различий в показателях 5-летней ОВ больных, получавших гормонотерапию (92%) и ПХТ (90%), не выявлено ($p = 0,195$).

Эффективность комбинации трипторелина с тамоксифеном по сравнению с АПХТ изучали в исследовании FASG 06 (French Adjuvant Study

Group). 333 пациентки в пременопаузе с РЭ или РП-положительным РМЖ, которые имели метастазы в 1-3 РЛУ, были рандомизированы на две группы. 164 пациентки получали трипторелин (3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней) и тамоксифен (30 мг в сутки) в течение 3 лет, другие 169 больных—6 циклов АПХТ по программе FE50C (циклофосфамид по 500 мг/м², эпирубицин—50 мг/м² и фторурацил—500 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни) каждые 3 нед. При медиане наблюдения 83 мес БРВ составила 76% у пациенток из группы «гормонотерапия» и 72%—в группе «химиотерапия» ($p = 0,13$); показатели ОВ составили 91% и 88% соответственно ($p = 0,2$). Аменорея выявлена у всех пациенток из группы «гормонотерапия» и у 64% больных, получавших АПХТ [21, 22].

Агонисты ГнРГ + тамоксифен по сравнению с агонистами ГнРГ + ингибиторы ароматазы

Эффективность угнетения функции яичников в комбинации с тамоксифеном или анастрозолом изучалась в исследовании ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12) с участием 1803 пременопаузальных больных РЭ-положительным РМЖ в I-II стадии [11]. Путем рандомизации больных разделили на 2 группы: 1-я группа получала гoserелин (по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 3 лет) одновременно с тамоксифеном (20 мг в сутки в течение 3 лет), а 2-я группа—гoserелин (по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 3 лет) одновременно с анастрозолом (по 1 мг в сутки в течение 3 лет). Критериями исключения из исследования были метастазы в 10 и более регионарных лимфоузлах и АПХТ. При медиане наблюдения 48 мес БРВ и ОВ больных в исследуемых группах не отличалась. Отношение рисков для БРВ составило 1,11 (95% ДИ от 0,8 до 1,56, $p = 0,59$), а для ОВ—1,8 (95% ДИ от 0,95 до 3,38, $p = 0,7$).

Обсуждая представленные данные, следует, прежде всего, отметить, что несмотря на то, что подавление функции яичников является старейшим методом системной терапии больных РМЖ, стратегия использования этого метода лечения окончательно не определена. В настоящую публикацию включены результаты 10 рандомизированных исследований с участием 11135 больных, в которых изучалась эффективность угнетения функции яичников у больных РМЖ в пременопаузе.

Эффективность различных методов подавления функции яичников в качестве альтернативы адъювантной полихимиотерапии оценивалась в 4 исследованиях (SCTBG, ZEBRA, TABLE, GABG IV-A-93), в которых принимали участие 2519 пациенток больных РМЖ пременопаузального возраста. Результаты этих исследований свидетельствуют об отсутствии статисти-

чески значимых различий общей и безрецидивной выживаемости больных, у которых проведена аблятивная гормонотерапия (хирургическая или лучевая кастрация или агонисты ГнРГ в течение 2 лет) или АПХТ по программе CMF (3 или 6 циклов в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах). Из этого следует, что подавление функции яичников у пременопаузальных больных ГЗРМЖ, независимо от поражения РЛУ, по своей эффективности не уступает АПХТ по программе CMF.

В исследовании ZIPP эффективность монотерапии агонистами ГнРГ, как оказалось, соответствует эффективности монотерапии антиэстрогенами (тамоксифен по 20 или 40 мг в течение 2 лет) и комбинации агонистов ГнРГ + тамоксифен (в течение 2 лет). Результаты этого исследования следует рассматривать с учетом длительности приема тамоксифена, которая не превышала двух лет.

Общая и безрецидивная выживаемость больных РЭ-положительным РМЖ в пременопаузе, получавших тамоксифен по 20 мг/сут в течение 5 лет, не отличалась от больных, получавших комбинированную терапию, включающую гoserелин + тамоксифен в течение 5 лет (исследование INT-0142). Поэтому применение гормонотерапии антиэстрогенами на фоне аблятивной гормонотерапии представляется нецелесообразным, хотя данное утверждение требует дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях.

Вопрос об оправданности подавления функции яичников после проведения антрациклин-содержащих режимов АПХТ рассмотрен в исследовании ECOG 5188 INT-0101. По результатам данного исследования, прием тамоксифена на фоне аблятивной гормонотерапии агонистами ГнРГ (в течение 5 лет) после 6 циклов АПХТ по программе CAF ассоциируется с увеличением БРВ и ОВ больных ГЗРМЖ на 11% и 6% соответственно по сравнению с больными, получившими только АПХТ.

В исследованиях ABCSG 5 и FASG 06 (1522 пациентки), в которых оценивалась эффективность комбинации агонистов ГнРГ с тамоксифеном по сравнению с АПХТ (по программам CMF и FE50C) у больных РМЖ, статистически значимых различий ОВ у пациенток исследуемых групп не выявлено. Комбинация гoserелин (в течение 3 лет) + тамоксифен (в течение 5 лет) увеличивала БРВ на 5% по сравнению с 6 циклами АПХТ по схеме CMF. Показатели БРВ больных, получивших гормонотерапию антиэстрогенами на фоне медикаментозного подавления функции яичников в течение 3 лет, соответствуют показателям БРВ пациенток, получивших АПХТ (6 циклов FE50C). Определенным недостатком исследования FASG 06 явля-

ется применение тамоксифена в течение 3 лет вместо 5 лет, что могло повлиять на результаты исследования.

Если рассматривать эффективность ингибиторов ароматазы на фоне медикаментозной абляции яичников в перименопаузе по сравнению с антиэстрогенами у больных РМЖ в перименопаузе, то по результатам исследования ABCSG-12 статистически значимых различий в ОВ и БРВ больных, получавших анастрозол или тамоксифен, не обнаружено. Это свидетельствует об одинаковой эффективности этих препаратов в данной ситуации, но нуждается в дальнейшем анализе.

В 2003 г. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) инициировала три многоцентровых рандомизированных исследования по оценке эффективности угнетения функции яичников, химиотерапии и применения ингибиторов ароматазы у больных ГЗРМЖ в перименопаузе на ранних стадиях заболевания [10]. Дизайн этих исследований представлен на рис. 1.

Целью исследования IBCSG 24-02 (Suppression of Ovarian Function Trial: SOFT) является сравнение эффективности (при оценке общей и безрецидивной выживаемости больных) антиэстрогенов (тамоксифена) и ингибиторов ароматазы (экземестана) у перименопаузальных больных ГЗРМЖ. В исследование планируется включить 3000 пациенток в перименопаузе с гормонально-положительным (РЭ и/или РП > 10%), которым проведена радикальная операция. Проведение или отсутствие АПХТ не имеет значения. Пациенток рандомизируют на 3 группы: в 1-й группе больные получают только тамоксифен по 20 мг в сутки в течение 5 лет, во 2-й группе — прием тамоксифена комбинируют с трипторелином по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет, а 3-й группе — экземестан по 25 мг/сут. + трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет. Предварительные результаты исследования будут опубликованы в июне 2016 г.

В исследовании IBCSG 25-02 (Tamoxifen and Exemestane Trial: TEXT) изучается сравнительная эффективность тамоксифена и экземестана у больных ГЗРМЖ в перименопаузе. В исследование планируется включить 1845 больных ГЗРМЖ. После рандомизации пациентки получают трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет одновременно с адъювантной ХТ. Тамоксифен (по 20 мг/сут) или экземестан (по 25 мг/сут) назначают на 5 лет после АХТ или через 6-8 нед после первого введения трипторелина у пациенток, которые не получали АХТ. Публикация предварительных результатов исследования запланирована на сентябрь 2013 года.

Исследование IBCSG 26-02 (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial:

PERCHE) предназначено для определения целесообразности назначения химиотерапии перименопаузальным больным ГЗРМЖ. В исследование планируется включить 1750 пациенток. После рандомизации пациенток разделяют на 2 группы: в 1-й группе больные получают трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет, а после подавления функции яичников — тамоксифен (по 20 мг/сут.) или экземестан (по 25 мг/сут.) в течение 5 лет. Во второй группе пациенты получают трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 5 лет одновременно с АХТ, после проведения химиотерапии больным назначают тамоксифен или экземестан в той же дозировке, что и в 1-й группе. Публикация предварительных результатов исследования запланирована на май 2013 года.

В совокупности, анализ представленной выше информации, позволяет заключить, что:

- Подавление функции яичников показано пациенткам с РЭ-положительным РМЖ (независимо от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах), которые являются кандидатами на адъювантную химио- и/или гормонотерапию, но по разным причинам не могут ее получать.

- Абляция яичников у женщин в перименопаузе является адекватной альтернативой 6 циклам АПХТ по программе CMF, так как показатели ОВ и БРВ больных по приведенным данным не различались.

- У больных ГЗРМЖ с наличием метастазов в РЛУ после АПХТ рекомендуется назначение агонистов ГнРГ в дополнение к стандартной гормонотерапии антиэстрогенами (в течение 5 лет).

- У больных с наличием метастазов в 1-3 РЛУ подавление функции яичников в комбинации с тамоксифеном является равноценной заменой АПХТ по программе FE₅₀C.

- Прием тамоксифена на фоне медикаментозной кастрации в перименопаузальном периоде у пациенток с I-II стадией ГЗРМЖ эффективнее, чем 6 циклов АПХТ по программе CMF.

- Применение ингибиторов ароматазы в комбинации с медикаментозной абляцией яичников не приводит к увеличению показателей ОВ и БРВ больных по сравнению с применением антиэстрогенов в сочетании с агонистами ГнРГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. С.-Пб.: Грифон. — 1997. — 254 с.
2. Baum M., Hackshaw A., Houghton J., et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study // *Europ. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 42. — № 101. — P. 895-904.

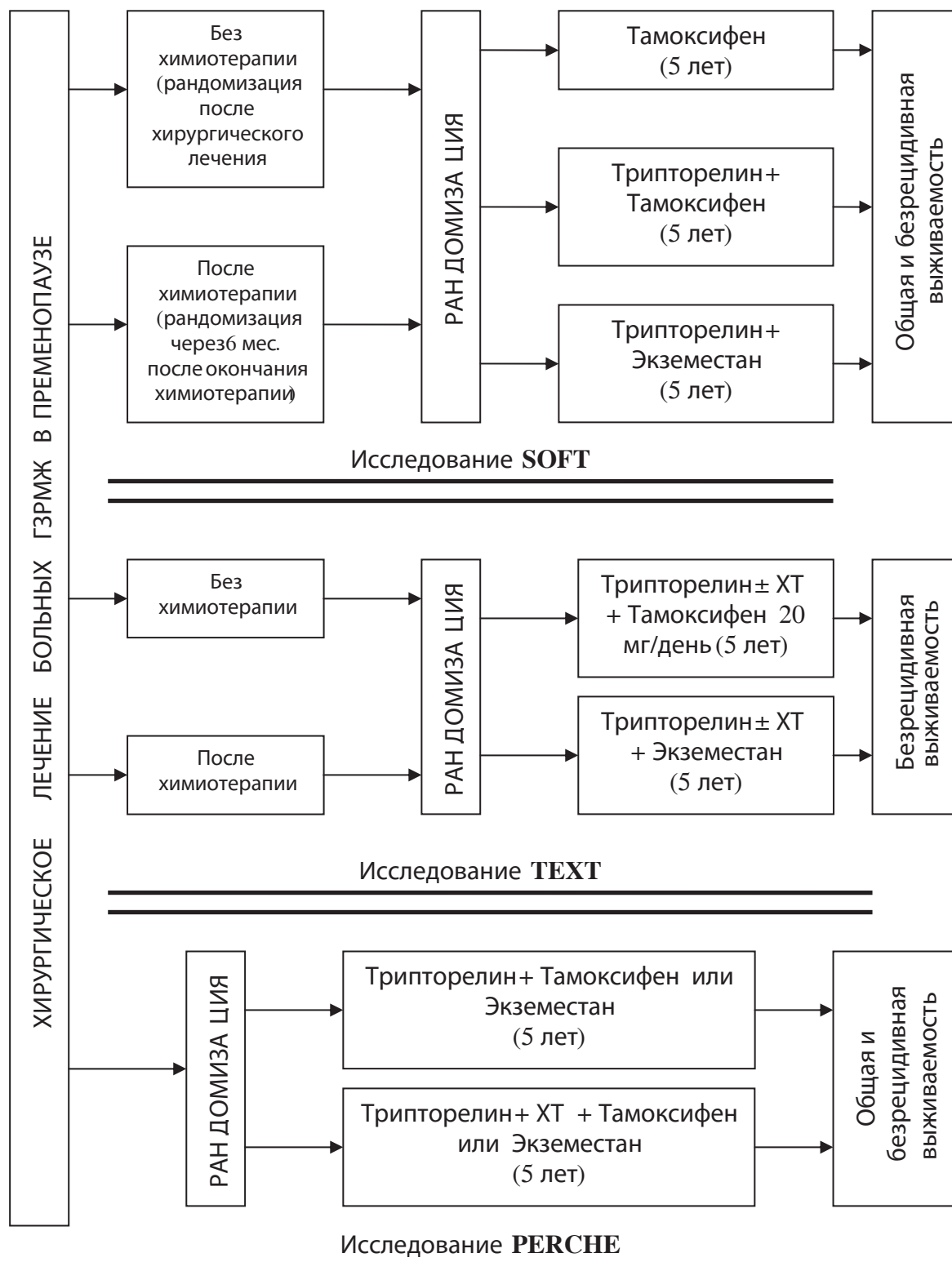


Рис. 1. Дизайн исследований SOFT, TEXT и PERCHE

3. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // *Lancet*. — 1896. — Vol. 1. — № 2. — P. 104–107.
4. Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // *JAMA*. — 2006. — Vol. 14. — P. 1658–1667.
5. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1718–1729.
6. Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N. et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 1711–1723.
7. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188) // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 5973–5982.
8. Fisher B., Anderson S., Tan-Chiu E. et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23 // *i bid.* — 2001. — Vol. 19. — P. 931–942.
9. Forward D.P., Cheung K.L., Jackson L., Robertson J.F. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as secondline endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer // *Br. J. Cancer*. — 2004. — Vol. 90. — P. 590–594.
10. Francis P., Fleming G. and Nasi M. Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PgR+) breast cancer: the SOFT, TEXT, and PERCHE Trials // *The Breast* 12 (Suppl 1): A-P104, S44, 2003.
11. Gnani M., Mlineritsch B., Schippinger W. et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer // *New Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 679–691.
12. Jakesz R., Hausmaninger H., Kubista E. et al. Randomised adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in pre-menopausal patients with hormone responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5 // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4621–4627.
13. Hackshaw A., Baum M., Fornander T. et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101. — P. 341–349.
14. Kaufmann M., Jonat W., Blamey R. et al. On behalf of the Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (ZoladexTM) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer // *Europ. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 39. — P. 1711–1717.
15. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F. et al. Combined tamoxifen and luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomised trials // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 343–353.
16. Leung S.F., Tsao S.Y., Teo P.M. et al. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules // *Br. J. Radiol.* — 1991. — Vol. 64. — P. 537–538.
17. Pagani O., O'Neil A., Castiglione M. et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI // *Europ. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 34. — P. 632–640.
18. Prowell T.M., Davidson N.E. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? // *The Oncologist*. — 2004. — Vol. 9. — P. 507–17.
19. Robert N.J., Wang D., Cella S. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer [abstract] // *Proc Am Soc Clin Oncol*. — 2003. — Vol. 22. — A16. — P. 237.
20. Robert N.J., Wang M., Cella D. et al. Phase III comparison of tamoxifen vs tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node negative, hormone receptor positive, breast cancer ≤ 3 cm (INT 0142 // 39th ASCO Annual Meeting; 2003 Chicago (ILL). Available from: <http://www.asco.org/portal/site/ASCO/>
21. Roche H., Kerbrat P., Bonnetterre J. et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal earlystage breast cancer patients (pts) with positive hormone receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor: results of the FASG 06 trial // *Proc. Amer. Soc. Clin Oncol.* — 2000. — Vol. 72a (abstract 279).
22. Roche H., Kerbrat P., Bonnetterre J. et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node- positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial // *Annals Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — № 3. — P. 1221–1227.
23. Scottish Cancer Trials Breast Group (1993). Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial // *Lancet*. — Vol. 341. — № 8856. — P. 1293–1298.
24. Schmid P., Untch M., Koss V. et al. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The TABLE Study // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — № 18. — P. 2509–2515.
25. Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. et al. Multi centre randomised clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptorpositive metastatic breast cancer: An intergroup study // *i bid.* — 1998. — Vol. 16. — P. 994–999.
26. Thomson C.S., Twelves C.J., Mallon E.A. et al. Adjuvant ovarian ablation vs. CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status // *The Breast*. — 2002. — Vol. 11. — № 1. — P. 419–429.
27. von Minckwitz G., Graf E., Geberth M. et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93) // *Europ. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 42. — № 6. — P. 1780–1788.
28. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — № 36. — P. 5769–5779.

Поступила в редакцию 26.04.2013