

І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, Р.В. Любота, І.І. Любота*

ЗНАЧЕННЯ СУПРЕСІЇ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРЕМЕНОПАУЗІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

ВСТУП

Гормонотерапія (ГТ) є ефективним методом системного лікування гормонозалежного раку молочної залози (РМЗ). Її виникнення пов'язують із працями шотландського хірурга G. Beatson [1, 3], який 1896 року опублікував дані успішного лікування 3 жінок у пременопаузі, хворих на РМЗ, яким було проведено двобічну овариєктомію (ДО). З того часу здійснено велику кількість рандомізованих досліджень, метою яких було вивчення ефективності ГТ у жінок, хворих на РМЗ. Для пацієток із гормонозалежним РМЗ (ГЗРМЗ) ефективність ад'ювантної хіміотерапії не залежить від ендокринних механізмів [2, 4], тому метою гормональної терапії є зниження доступності естрогенів для клітин РМЗ. Це досягається шляхом блокування антиестрогенами рецепторів до естрогенів (РЕ) та/або зменшення концентрації естрогенів у крові шляхом пригнічення функції яєчників. Існує декілька методів супресії функції яєчників: хірургічна, медикаментозна або променева кастрація [5].

ДО тривалий час вважалася стандартом лікування хворих на РМЗ. Перевагами хірургічної кастрації є швидке та постійне зниження рівня естрогенів, характерне для менопаузи. Проте необхідність хірургічного втручання, поопераційна летальність, реабілітація хворих, що може відстрочувати початок системної терапії, та втрата пацієнтками фертильності значно обмежують застосування даного методу ГТ у хворих на РМЗ [6].

Опромінення яєчників як метод досягнення постменопаузного рівня естрогенів застосовується понад 70 років. Променева абляція є відносно доступним методом, ефективність якого залежить від дози опромінення та віку пацієнтки. Цей метод характеризується відносно повільним зниженням концентрації естрогенів, неповною або оборотною абляцією. Частота відновлення функції яєчників після променевої кастрації складає 13% у пацієток віком до 50 років та 35% у жінок до 35 років [7]. У нашій країні

променева абляція не мала широкого застосування та на даний час не використовується взагалі.

З появою синтетичних агоністів (аналогів) гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) розпочався новий етап у ГТ пременопаузних хворих на РМЗ. Агоністи ГнРГ забезпечують досить ефективно та оборотно пригнічення функції яєчників. Найчастіше з цією метою застосовують гoserelin, triptorelin і busserelin. Основними побічними ефектами аналогів ГнРГ є порушення фертильності, зниження лібідо, пітливість, головний біль, втрата щільності кісткової тканини, гіперкальціємія тощо. Низка клінічних досліджень показала, що за ефективністю агоністи ГнРГ у хворих на РМЗ у пременопаузі не поступаються хірургічній кастрації [8, 9].

На жаль, досі не проводилися клінічні дослідження, метою яких є порівняння ефективності різних методів пригнічення функції яєчників. Тому априорі вважається, що різні методи (медикаментозний, хірургічний і променевий) абляції яєчників є однаково ефективними. Переваги та недоліки різних методів пригнічення функції яєчників наведено у таблиці 1.

Виникнення аменореї у пацієток, які отримують ад'ювантну хіміотерапію (АХТ) із приводу РМЗ, деякі автори розглядають як одну з цілей медикаментозної абляції яєчників [10, 11]. Аменорея, асоційована з хіміотерапією, є результатом токсичної дії алкілюючих хіміопрепаратів на яєчники. Аменорея виникає приблизно у 70% жінок у пременопаузі, які отримують хіміотерапію (ХТ). Причому серед жінок віком до 40 років аменорею внаслідок приймання хіміопрепаратів зареєстровано у 40% випадків, а у пацієток віком понад 40 років ця цифра складає 90% [6]. Аменорея свідчить про пригнічення функції яєчників і корелює з поліпшенням прогнозу. Дані клінічних досліджень свідчать про збільшення загального та безрецидивного виживання хворих віком до 50 років, в яких було зареєстровано

Переваги та недоліки різних методів пригнічення функції яєчників у хворих на РМЗ

Метод абляції	Переваги	Недоліки	Дози
Хірургічна	1. Миттєвий ефект 2. 100% ефективність	1. Поопераційні ускладнення та реабілітація 2. Необоротна втрата фертильності	–
Променева	1. Технічно відносно простий метод	1. Повільний ефект 2. Неповний або неконтрольований ефект	–
Медикаментозна			
Госерелін	1. Простота досягнення ефекту	1. Необхідність повторних введень	3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів
Трипторелін	2. Відновлення фертильності	2. Висока вартість	3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів
Бусерелін			3,75 мг підшкірно 1 раз на 28 днів
Лейпрорелін			11,25 мг внутрішньом'язово кожні 3 міс.

но аменорею на тлі ад'ювантної хіміотерапії [10, 12, 13], проте ці дані не перевірялись у рандомізованих дослідженнях.

В даному огляді проаналізовано сучасні можливості ад'ювантної гормонотерапії у жінок у пременопаузі, хворих на РМЗ.

Пригнічення функції яєчників як альтернатива ад'ювантній системній терапії РМЗ

Пригнічення функції яєчників як альтернатива ад'ювантній хіміотерапії РМЗ

Одним із перших досліджень ефективності абляції яєчників у жінок у пременопаузі, хворих на РМЗ, у порівнянні з ад'ювантною хіміотерапією було дослідження, ініційоване Scottish Cancer Trials Breast Group (SCTBG) 1980 року [14]. У рамках цього дослідження після рандомізації 332 пацієнтки з II стадією РМЗ, незалежно від гормонального статусу пухлини, отримували або 6 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ) за програмою CMF (циклофосфамід – 750 мг/м², метотрексат – 50 мг/м² і фторурацил – 600 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні), або хірургічну чи променеву абляцію яєчників. Спостереження, які тривали максимально до 12 років, не виявили статистично значущих відмінностей між двома групами хворих у показниках загального та безрецидивного виживання (ЗВ і БРВ). Повторний аналіз виживання 270 хворих, після оцінки експресії РЕ у пухлині, виявив підвищення

співвідношення ризиків смерті (СР=2,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,3 до 4,2) у пацієнток із РЕ-негативним РМЗ, яким було проведено абляцію яєчників. У хворих на РЕ-позитивний РМЗ було виявлено пряму залежність між концентрацією РЕ у пухлині та ефективністю проведеного лікування. Збільшення показників виживання хворих (медіана спостереження 13,9 року) за концентрації РЕ ≥ 20 фмоль/мг білка виявлено у пацієнток, яким виконано хірургічну або променеву кастрацію, а у хворих із низькою концентрацією РЕ (< 20 фмоль/мг білка) показники виживання вищі у групі АПХТ за програмою CMF [14, 15]. Результати цього дослідження стали підґрунтям для подальшого вивчення ефективності медикаментозного пригнічення функції яєчників у хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі, основні дані цих подальших досліджень наведено у табл. 2.

Одним із найбільших досліджень ефективності медикаментозної кастрації в порівнянні з хіміотерапією є багатоцентрове (102 клініки у 15 країнах) рандомізоване дослідження ZEBRA, яке розпочалося 1990 року [16]. До дослідження включено 1640 первинно операбельних пацієнток у пременопаузі, хворих на II стадію РМЗ із наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (РЛВ). Із 1640 пацієнток 26 вибули, 1189 (73,7%) мали РЕ-позитивний РМЗ, 304 (18,8%) – РЕ-негативні пухлини, та у 121 (7,5%) особи рецепторний статус пухлини невідомий. 1614 хворих після рандомізації отримували або

Результати досліджень порівняльної ефективності пригнічення функції яєчників і хіміотерапії у хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі

Назва дослідження	Вид лікування	Результати	Висновки
ZEBRA ¹ (n=1189)	госерелін протягом 2 років проти 6 циклів CMF	БРВ (СР 1,05; 95% ДІ від 0,88 до 1,24; p=0,60); ЗВ (СР 0,94; 95% ДІ від 0,75 до 1,18; p=0,62)	У хворих на ГЗРМЗ ефективність госереліну = ефективності CMF
TABLE ² (n=227)	лейпрорелін протягом 2 років проти 6 циклів CMF	5-річне БРВ 63,9% проти 63,4%	У хворих на ГЗРМЗ ефективність лейпрореліну = ефективності CMF
GABG IV-A-93 ³ (n=771)	госерелін протягом 2 років проти 3 циклів CMF	5-річне БРВ 85% проти 81% ЗВ (СР 0,81; 95% ДІ від 0,56 до 1,17; p=0,25).	У хворих на ГЗРМЗ ефективність госереліну = ефективності CMF

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

6 циклів ад'ювантної ПХТ (n=817) за програмою CMF (циклофосфамід – 500 мг/м² внутрішньовенно у 1-й та 8-й дні або циклофосфамід по 100 мг/м² перорально з 1-го по 14-й день, метотрексат – 40 мг/м² і фторурацил – 600 мг/м² внутрішньовенно у 1-й та 8-й дні кожні 4 тижні), або госерелін (n=797) по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 2 років. Для медіани спостереження 87 місяців показники загального та безрецидивного виживання хворих із РЕ-позитивним РМЗ не відрізнялись. У хворих на РЕ-негативний РМЗ показники ЗВ і БРВ були значно вищими у групі пацієнок, які отримували АПХТ, що свідчить про неефективність гормонотерапії у цих хворих. Після 6 міс. лікування аменорею зафіксовано у понад 95% випадків у групі госереліну та у 59% – серед жінок, які отримували АПХТ.

У багатоцентровому (71 центр у Німеччині та Україні) рандомізованому дослідженні TABLE за участю 599 пацієнок у пременопаузі, хворих на ГЗРМЗ із метастатичним ураженням РЛВ, оцінювали ефективність ад'ювантної терапії лейпрореліном проти ПХТ [17]. Із 599 пацієнок, включених до дослідження, доступними для дослідження виявились дані лише 227 хворих, серед них 110 осіб, які отримували лейпрорелін по 11,25 мг внутрішньом'язово кожні 3 міс. протягом 2 років, і 117 жінок, яким проведено АПХТ за "класичною" програмою CMF (циклофосфамід по 100 мг/м² перорально з 1-го по 14-й день, метотрексат – 40 мг/м² і фторурацил – 600 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні кожні 4 тижні) 6 циклів. Спостереження тривали у середньому

69 місяців. За цей період 5-річне БРВ хворих, які отримували лейпрорелін, склало 69,3% проти 63,4% у пацієнок, які отримували АПХТ. На тлі лейпрореліну мали аменорею понад 95% хворих, тоді як на тлі хіміотерапії – лише 62,1%.

До багатоцентрового рандомізованого дослідження GABG IV-A-93 було залучено 771 особу в пременопаузі, хвору на РЕ-позитивний РМЗ без метастазів у РЛВ [18]. У рамках даного дослідження хворі в ад'ювантному режимі отримували або госерелін по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 2 років (n=393), або 3 цикли АХТ за програмою CMF (циклофосфамід – 500 мг/м², метотрексат – 40 мг/м² і фторурацил – 600 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні) кожні 4 тижні (n=378). Показники 5-річних ЗВ і БРВ хворих у досліджуваних групах суттєво не відрізнялись і склали для БРВ 85% у хворих з групи госереліну проти 81% у пацієнок, які отримали АПХТ. СР смерті для госереліну по відношенню до CMF склало 0,81 (95% ДІ від 0,56 до 1,17; p=0,25).

Пригнічення функції яєчників як альтернатива ад'ювантній гормонотерапії РМЗ антиестрогенами

Для оцінки ефективності ад'ювантної гормонотерапії у хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі проведено велику кількість досліджень. Найбільшим із них є дослідження під назвою Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPP), ініційоване 4 міжнародними організаціями з вивчення РМЗ (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 хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі після проходження первинної терапії (хірургічне втручання / променева терапія / хіміотерапія) згідно з міжнародними стандартами включали до однієї з чотирьох досліджуваних груп: 1) гoserелін по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 2 років, 2) тамоксифен по 20 мг або 40 мг щоденно протягом 2 років, 3) гoserелін по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів + тамоксифен по 20 мг або 40 мг щоденно протягом 2 років, 4) без подальшого лікування. У рамках даного дослідження виділено групу хворих (n=444), які отримували гoserелін, та осіб (n=448), які отримували тамоксифен. Для медіани спостереження 15 років із моменту рандомізації показники ЗВ і БРВ хворих у досліджуваних групах не відрізнялись [19, 20].

Пригнічення функції яєчників + тамоксифен порівняно з іншими методами ад'ювантної системної терапії РМЗ

Агоністи ГнРГ + тамоксифен порівняно з монотерапією тамоксифеном

У дослідженні ZIPP виділено групи пацієнток, які отримували або монотерапію тамоксифеном по 20 мг чи 40 мг щоденно протягом 2 років, або комбіноване лікування: гoserелін по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів + тамоксифен по 20 мг або 40 мг щоденно протягом 2 років [19, 20], але оскільки автори не навели результатів лікування хворих із цих груп, порівняти результати лікування неможливо. Проте мета-аналіз результатів 1013 пацієнток, які брали участь у дослідженні ZIPP, не виявив суттєвих відмінностей у показниках загального (СР 0,84; 95% ДІ від 0,59 до 1,19; p=0,33) і безрецидивного (СР 0,85; 95% ДІ від 0,67 до 1,2; p=0,2) виживання між групою комбінованої терапії (гoserелін + тамоксифен) і групою монотерапії тамоксифеном із медіаною спостереження 12 років [21].

Відсутність статистично значущих відмінностей у показниках ЗВ і БРВ пременопаузних хворих на I-IIIa стадію ГЗРМЗ у разі додавання агоністів ГнРГ (протягом 5 років) до стандартної гормонотерапії тамоксифеном (по 20 мг на добу протягом 5 років) підтверджено у дослідженні INT-0142 (n=345) [22, 23]. СР для БРВ склало 0,88 (95% ДІ від 0,48 до 1,61; p=0,67) і 0,65 для ЗВ (95% ДІ від 0,23 до 1,84; p=0,42).

Агоністи ГнРГ + тамоксифен порівняно з монотерапією агоністами ГнРГ

Проведене Eastern Cooperative Oncology Group дослідження E5188, INT-0101 (ECOG 5188 INT-0101) мало на меті порівняти ефективність агоністів ГнРГ у комбінації з тамоксифеном і монотерапії агоністами ГнРГ [24]. У дослідженні брали участь рандомізовані на три групи 1503 жінки у пременопаузі з РЕ-позитивним РМЗ і метастазами у РЛВ. У першій групі пацієнти отримували 6 циклів АПХТ за програмою CAF (циклофосфамід по 100 мг/м² перорально з 1-го по 14-й день, доксорубіцин – 30 мг/м² і фторурацил – 500 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні кожні 4 тижні), у другій групі – 6 циклів CAF і гoserелін (по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 5 років), починаючи з 29-го дня 6-го циклу CAF, а у третій – лікування, яке отримували пацієнти 2-ї групи, доповнювали призначенням тамоксифену по 20 мг на добу протягом 5 років, починаючи з першого введення гoserеліну. Для середнього періоду спостереження 115 міс. найкращі показники БРВ зафіксовано у групі CAF + гoserелін + тамоксифен (68%) порівняно з групами CAF + гoserелін і CAF (60% і 57% відповідно; СР 0,74; 95% ДІ від 0,6 до 0,91; p<0,01), але відмінності між показниками ЗВ у цих групах були статистично невірогідними (76%, 73% 70% відповідно; СР 0,91; 95% ДІ від 0,71 до 1,15; p=0,21).

Агоністи ГнРГ + тамоксифен порівняно з поліхіміотерапією

Ефективність комбінації агоністів ГнРГ із тамоксифеном порівняно з АПХТ вивчалась у двох рандомізованих дослідженнях (ABCSG 5 і FASG 06) за участю близько 1500 жінок, хворих на РМЗ. Дизайн і результати цих досліджень наведено у табл. 3.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні ABCSG 5, ініційованому Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, вивчали ефективність комбінації гoserеліну з тамоксифеном у порівнянні з АПХТ за програмою CMF [25]. До дослідження включено 1099 жінок у пременопаузі з I-II стадією ГЗРМЗ. З 1099 хворих остаточно аналізу підлягали 1034 жінки, яких залежно від ад'ювантного лікування розподілили на 2 групи. Пацієнтки однієї з груп (n=511) як ад'ювантну терапію отримували гoserелін (по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 3 років) і тамоксифен (по 20 мг на добу протягом

Дизайн і результати досліджень ефективності комбінації агоністів ГнРГ із тамоксифеном порівняно з хіміотерапією у хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі

Назва дослідження	Вид лікування	Результати	Висновки
ABCSG 5 ¹ (n=1189)	Г+Там проти 6 циклів CMF	БРВ (СР 0,83; 95% ДІ від 0,62 до 1,11); ЗВ (СР 0,76; 95% ДІ від 0,5 до 1,15)	Г+Там збільшує БРВ порівняно з 6 циклами CMF
FASG 06 ² (n=333)	Т+Там проти 6 циклів FE ₅₀ C	БРВ (СР 1,07; 95% ДІ від 0,68 до 1,68); ЗВ (СР 0,7; 95% ДІ від 0,33 до 1,5)	У хворих на ГЗРМЗ ефективність Т+Там = ефективності FE ₅₀ C

Примітка: 1 – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5; 2 – French Adjuvant Study Group trial 06; Г – гoserелін; Т – трипторелін; Там – тамоксифен.

5 років), в іншій групі хворі (n=523) отримували 6 циклів АПХТ за програмою CMF (циклофосфамід – 600 мг/м², метотрексат – 40 мг/м² і фторурацил – 600 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні) кожні 4 тижні. 5-річне БРВ хворих було вищим у групі гoserелін + тамоксифен (81%) порівняно з пацієнтками, які отримували АПХТ (76%) (p=0,037). Статистично значущих відмінностей у показниках 5-річного ЗВ хворих, які отримували гормонотерапію (92%) і ПХТ (90%), не виявлено (p=0,195).

Ефективність комбінації триптореліну з тамоксифеном порівняно з АПХТ вивчали у дослідженні FASG 06 (French Adjuvant Study Group). 333 пременопаузних пацієнток із РЕ- або РП-позитивним РМЗ, які мали метастази в 1-3 РЛВ, було рандомізовано на дві групи. 164 пацієнтки отримували трипторелін (по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів) і тамоксифен (по 30 мг на добу) протягом 3 років, інші 169 хворих – 6 циклів АПХТ за програмою FE50C (циклофосфамід – по 500 мг/м², епірубіцин – 50 мг/м² і фторурацил – 500 мг/м² внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні) кожні 3 тижні. Для медіани спостереження 83 місяці БРВ склало 76% у пацієнток із групи гормонотерапії та 72% у групі хіміотерапії (p=0,13), показники ЗВ дорівнювали 91% і 88% відповідно (p=0,2). Аменорею виявлено в усіх пацієнток із групи гормонотерапії та у 64% випадках серед хворих, які отримували АПХТ [26, 27].

Агоністи ГнРГ + тамоксифен порівняно з агоністами ГнРГ + інгібітори ароматази

Ефективність пригнічення функції яєчників у комбінації з тамоксифеном або анастрозолом вивчалась у дослідженні ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12) за

участю 1803 жінок у пременопаузі, хворих на I-II стадію РЕ-позитивного РМЗ [28]. Усіх хворих рандомізовано на отримання гoserеліну (по 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів протягом 3 років) одночасно з тамоксифеном (по 20 мг на добу протягом 3 років) або з анастрозолом (по 1 мг на добу протягом 3 років). Критеріями виключення з дослідження були метастази у 10 і більше регіонарних лімфовузлах та АПХТ. Для медіани спостереження 48 місяців БРВ і ЗВ хворих у досліджуваних групах не відрізнялись. СР для БРВ склало 1,11 (95% ДІ від 0,8 до 1,56; p=0,59), а для ЗВ – 1,8 (95% ДІ від 0,95 до 3,38; p=0,7).

ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність різних методів пригнічення функції яєчників як альтернативи ад'ювантній поліхіміотерапії оцінювали у 4 дослідженнях (SCTBG, ZEBRA, TABLE, GABG IV-A-93), в яких брали участь 2519 пацієнток у пременопаузі, хворих на РМЗ. Результати цих досліджень свідчать про відсутність статистично значущих відмінностей загального та безрецидивного виживання хворих, яким проведено аблятивну гормонотерапію (хірургічну або променеву кастрацію або агоністи ГнРГ протягом 2 років) або АПХТ за програмою CMF (3 або 6 циклів залежно від наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах). З цього випливає, що пригнічення функції яєчників у пременопаузних хворих на ГЗРМЗ, незалежно від ураження РЛВ, за своєю ефективністю не поступається АПХТ за програмою CMF.

У дослідженні ZIPP ефективність монотерапії агоністами ГнРГ відповідає ефективності монотерапії антиестрогенами (тамоксифен по 20 мг або 40 мг протягом 2 років) і комбінації агоністів ГнРГ із тамоксифеном (протягом 2 років). Згідно з існуючими стандартами лікуван-

ня, хворим на ГЗРМЗ рекомендовано призначення антиестрогенів, зокрема тамоксифену, протягом 5 років. Тому результати цього дослідження не можуть бути рекомендованими для застосування у повсякденній клінічній практиці.

Загальне та безрецидивне виживання хворих на РЕ-позитивний РМЗ у пременопаузі, які отримували тамоксифен по 20 мг/добу протягом 5 років, не відрізнялась від такої для хворих, які отримували комбіновану терапію гoserелін + тамоксифен протягом 5 років (дослідження INT-0142). З цього можна зробити висновок, що застосування гормонотерапії антиестрогенами на тлі аблятивної гормонотерапії є недоцільним. Хоча дане твердження вимагає подальшого вивчення у рандомізованих дослідженнях.

Питання доцільності пригнічення функції яєчників після проведення антрациклін-вмісних режимів АПХТ розглянуто у дослідженні EOCG 5188 INT-0101. За результатами цього дослідження, приймання тамоксифену на тлі аблятивної гормонотерапії агоністами ГнРГ (протягом 5 років) після 6 циклів АПХТ за програмою CAF асоціюється зі збільшенням БРВ і ЗВ хворих на ГЗРМЖ на 11% і 6% відповідно порівняно з хворими, які отримували лише АПХТ.

У дослідженнях ABCSG 5 і FASG 06 (1522 пацієнтки), в яких оцінювали ефективність комбінації агоністів ГнРГ із тамоксифеном порівняно з АПХТ (за програмами CMF та FE50C) у хворих на РМЗ, статистично значущих відмінностей ЗВ у пацієнток досліджуваних груп не виявлено. Комбінація гoserелін (протягом 3 років) + тамоксифен (протягом 5 років) збільшує БРВ на 5% порівняно з 6 циклами АПХТ CMF. Показники БРВ хворих, які отримували гормонотерапію антиестрогенами на тлі медикаментозного пригнічення функції яєчників протягом 3 років, відповідають показникам БРВ пацієнток, які отримували АПХТ (6 циклів FE50C). Недоліком дослідження FASG 06 є застосування тамоксифену протягом 3 років замість 5 років, що могло суттєво вплинути на результати дослідження.

Стосовно ефективності інгібіторів ароматази на тлі медикаментозної абляції яєчників порівняно з антиестрогенами у жінок в пременопаузі, хворих на РМЗ, то за результатами дослідження ABCSG-12 статистично значущих відмінностей у ЗВ і БРВ хворих, які отримували анастрозол або тамоксифен, не виявлено, що свідчить про однакову ефективність у жінок в пременопаузі препаратів цих груп.

Незважаючи на те, що пригнічення функції яєчників є найстарішим методом системної терапії хворих на РМЗ, стратегію використання цього методу лікування остаточно не визначено. До даного огляду літератури включено 10 рандомізованих досліджень за участю 11135 хворих, в яких вивчали ефективність пригнічення функції яєчників у жінок в пременопаузі, хворих на РМЗ. Результати цих досліджень дозволяють оптимізувати застосування аблятивної гормонотерапії у хворих на РМЗ.

ВИСНОВКИ

Виходячи з результатів досліджень, які наведено у даній праці, ад'ювантна гормонотерапія хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі в сучасній клінічній практиці має такі особливості:

- Пригнічення функції яєчників показано пацієнткам із РЕ-позитивним РМЗ незалежно від наявності метастазів у регіонарних лімфовузлах, які є кандидатами на ад'ювантну хіміо- та/або гормонотерапію, але з різних причин не можуть її отримувати.
- Абляція яєчників у жінок в пременопаузі є адекватною альтернативою 6 циклам АПХТ за програмою CMF.
- У хворих на ГЗРМЗ із наявністю метастазів у РЛВ після АПХТ рекомендовано призначення агоністів ГнРГ як доповнення до стандартної гормонотерапії антиестрогенами (протягом 5 років).
- У хворих із наявністю метастазів в 1-3 РЛВ пригнічення функції яєчників у комбінації з тамоксифеном є рівноцінною заміною АПХТ за програмою FE50C.
- Приймання тамоксифену на тлі медикаментозної кастрації у пременопаузних пацієнток із I-II стадією ГЗРМЗ є ефективнішим за 6 циклів ПХТ за програмою CMF.
- Застосування інгібіторів ароматази в комбінації з медикаментозною абляцією яєчників не призводить до збільшення показників ЗВ і БРВ хворих порівняно із застосуванням антиестрогенів + агоністів ГнРГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Моисеенко В.М., Семглазов В.В., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного 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 // *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42, №101. – P.895-904.
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, №295. – P. 1658-1667.
 5. *Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A.* Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 19, №14. – 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, №9574. – 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) // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 25. – 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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol.19, №14. – 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 breastcancer // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 90, №3. – P. 590-594.
 10. *Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W. et al.* Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, №7. – P. 679-691.
 11. *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 premenopausal patients with hormone responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, №24. – P. 4621-4627.
 12. *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, №5. – P. 341-349.
 13. *Kaufmann M., Jonat W., Blameyc R. et al.* On behalf of the Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex™) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer // *European Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 39, №3. – P. 1711-1717.
 14. *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 randomized trials // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19, №2. – P. 343-353.
 15. *Leung S.F., Tsao S.Y., Teo P.M. et al.* Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules // *British Journal of Radiology*. – 1991. – Vol. 64, №1. – P. 537-538.
 16. *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 // *European Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 34, №1. – P. 632-640.
 17. *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, №4. – P. 507-517.
 18. *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, №5, A16. – P. 237.
 19. *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) [Internet] [abstract 16]. 39th ASCO Annual Meeting; 2003 May 31-Jun 3; Chicago (ILL). 2005 [cited 2007 May 23]: [31 slides]. Available from: <http://www.asco.org/portal/site/ASCO>.
 20. *Roche H., Kerbrat P., Bonnetterre J. et al.* Complete hormonal blockade versus chemotherapy in pre-menopausal earlystage breast cancer patients (pts) with positive hormonereceptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor: results of the FASG 06 trial // *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 72a (abstract 279).
 21. *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 re-

- sults of French Adjuvant Study Group 06 randomized trial // *Annals of Oncology*. – 2006. – Vol. 17, №3. – P. 1221-1227.
22. *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.
 23. *Schmid P., Untch M., Kosse 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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, №18. – P. 2509-2515.
 24. *Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. et al.* Multi centre randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptorpositive metastatic breast cancer: An intergroup study // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16, №3. – P. 994-999.
 25. *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.
 26. *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 randomized trial (GABG trial IV-A-93) // *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42, №6. – P. 1780-1788.
 27. *Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M.* Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, №36. – P. 5769-5779.

РЕЗЮМЕ

Значение супрессии функции яичников в лечении рака молочной железы у больных в пременопаузе

И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота, И.И. Любота

Гормонотерапия является старейшим методом системного лечения больных раком молочной железы. Существует несколько методов супрессии функции яичников: хирургическая, медикаментозная или лучевая кастрация. В настоящее время нет клинических исследований, целью которых является сравнение эффективности различных методов подавления функции яичников, поэтому априори считается, что различные методы абляции яичников являются одинаково эффективными. В данный обзор литературы включены 10 рандомизированных исследований с участием 11135 женщин в пременопаузе, больных раком молочной железы, у которых изучалась эффективность подавления функции яичников. Результаты этих исследований позволяют оптимизировать применение аблятивной гормонотерапии у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная гормонотерапия, подавление функции яичников, пременопауза.

SUMMARY

Significance ovarian ablation in the treatment of breast cancer in premenopausal patients

I. Schepotin, A. Zotov, R. Liubota, I. Liubota

Hormone therapy is the oldest method of systemic treatment of patients with breast cancer. There are several methods of ovarian ablation: surgery, medication or radiation castration. Currently, there are no clinical studies that aim to compare the effectiveness of different methods of ovarian ablation, so considered that different methods of ovarian ablation are equally effective. In this review included 10 randomized trials involving 11135 patients, which examined the effectiveness of the ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer. The results of these studies allow to optimized the use of ovarian ablation in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, adjuvant hormonal therapy, ovarian ablation, premenopausal.

Дата надходження до редакції 10.02.2013 р.