

Роль выключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она?

ЖУКОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Выключение функции яичников различными методами достаточно часто рассматривается российскими врачами как обязательный компонент адъювантной эндокринотерапии у больных раком молочной железы (РМЖ), позитивным по рецепторам эстрогенов (РЭ+), в пременопаузе. Необходимо признать, что комбинация выключения функции яичников и тамоксифена рассматривается и в некоторых международных рекомендациях наравне с адъювантной терапией только тамоксифеном в качестве стандарта. Однако ни в одной из рекомендаций, поддерживающих подобный подход, нам не удалось обнаружить данных, обосновывающих необходимость выключения функции яичников. Проведенный нами анализ литературы не выявил ни одного рандомизированного исследования, показавшего преимущества комбинированного подхода, в то время как в трех рандомизированных исследованиях было показано отсутствие его преимуществ перед терапией только тамоксифеном. В предварительных результатах единственного опубликованного рандомизированного исследования, посвященного использованию выключения функции яичников для назначения пременопаузальным больным терапии ингибиторами ароматазы, было показано, что подобная тактика может даже ухудшить результаты лечения. Таким образом, тамоксифен остается золотым стандартом лечения больных РЭ+РМЖ в пременопаузе, а доступные на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что ни добавление к нему выключения функции яичников, ни выключение яичников и проведение этим больным терапии ингибиторами ароматазы, не улучшает результаты лечения и использоваться не должны.

Ключевые слова: выключение функции яичников, адъювантная терапия, рак молочной железы, рецепторы эстрогенов

Malign Tumours 2011;1:68-72. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Zhukov N. The role of ovarian suppression in adjuvant therapy of estrogen receptor positive breast cancer? Is it exist? Malign Tumours 2011; 1:68-72.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике достаточно часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда российские врачи-онкологи в обязательном порядке назначают выключение функции яичников в качестве компонента адъювантной эндокринотерапии. В ряде случаев подобные настоятель-

ные рекомендации стремятся воплотить в жизнь независимо от сомнений и желаний пациентки, без должного объяснения потенциального выигрыша и риска этой манипуляции. Более того, зачастую больной безальтернативно рекомендуется необратимое выключение функции яичников – хирургическая или лучевая кастрация. Как и любое другое решение, касающееся назначения противоопухолевого лечения, выключение функции яичников должно основываться на результатах ранее проведенных исследований. Однако располагаем ли мы достаточным объемом доказательств для обоснования необходимости адъювантного выключения функции яичников? И если подобное вмешательство все же необходимо, то какой из доступных методов (хирургический, лучевой, лекарственный) является предпочтительным в адъювантном режиме?

Место работы авторов: ФБГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия
Контактная информация: Н.В. Жуков, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва 117198, Россия. Тел. +7 499 245-5078, Email: zhukov.nikolay@rambler.ru

Статья получена 01 марта 2011; утверждена в печать 20 июня 2011; опубликована в электронном виде 01 августа 2011

Адъювантная терапия

Адъювантная терапия является стандартным компонентом лечения подавляющего большинства больных локализованным раком молочной железы (РМЖ).

Несмотря на то, что в адъювантном лечении РМЖ используются практически те же препараты и режимы, что и при метастатической болезни, оно имеет ряд существенных отличий, которые необходимо учитывать, делая выбор – применить ли тот или иной препарат (методику) на этапе адъювантного лечения.

Неоспоримым преимуществом адъювантной терапии является ее возможность излечить часть пациенток, которые без ее проведения в последующем погибли бы от прогрессирования заболевания. При появлении же клинически определяемых метастазов, ни один из доступных методов лечения не способен излечить РМЖ, и пределом эффективности использования тех же самых препаратов и методик в этой ситуации является лишь продление жизни и сохранение ее качества. В связи с этим разумным представляется использование наиболее эффективных препаратов и подходов в рамках зарегистрированных показаний именно в адъювантном режиме. Однако, как и любое другое «профилактическое» лечение, направленное на предотвращение неблагоприятных событий, а не на борьбу с уже развившимися проблемами, адъювантная терапия предусматривает «перелечивание» определенной, иногда значительной части больных. Для того чтобы предотвратить развитие рецидива и/или метастазов у части пациенток (которые от лечения выигрывают), приходится лечить всю популяцию, при этом понимая, что некоторые из них уже излечены на предыдущем этапе (за счет операции и химиотерапии), а часть погибнут несмотря ни на операцию, ни на адъювантное лечение. При этом испытывать побочные эффекты адъювантной терапии (в т.ч. и долгосрочные) не выигрывающие от «профилактики» пациентки будут наравне с теми, кому это лечение принесет пользу. Имеет адъювантное лечение и экономические последствия – для того, чтобы предотвратить рецидив у части больных, лечение, зачастую очень дорогостоящее, приходится назначать всем. В связи с этим при выборе режима адъювантного лечения всегда необходимо оценивать соотношение выигрыша и стоимости/токсичности проводимой терапии.

Адъювантная терапия РЭ+ РМЖ

В настоящий момент уже очевидно, что РМЖ

является неоднородным по прогнозу и чувствительности к различным видам терапии заболеванием. Общеизвестно, что опухоли, экспрессирующие рецепторы эстрогенов (РЭ+ опухоли), значительно отличаются от других типов РМЖ. Во-первых, подобные опухоли прогностически более благоприятны: вне зависимости от типа проводимого лечения выживаемость больных РЭ+ РМЖ при схожих других клинических характеристиках будет лучше, чем выживаемость больных, опухоли которых не экспрессируют рецепторы эстрогенов. Соответственно, шанс на то, что эти больные будут жить долго, а часть из них будет вообще излечена, достаточно высок. Это накладывает ряд ограничений на выбор методов лечения, имеющих долгосрочную или отсроченную токсичность. Во-вторых, экспрессия РЭ является предсказательным фактором – при РЭ+ РМЖ целесообразно проведение эндокринотерапии, т.к. эти опухоли зависимы от эстрогенной стимуляции, и ее прекращение/уменьшение способно подавить их прогрессию. Следовательно, эндокринотерапия является обязательным компонентом лечения всех больных с РЭ+ опухолями.

До недавнего времени считалось, что адъювантная эндокринотерапия в отличие от химиотерапии не способна излечить больных и обладает лишь «сдерживающим» эффектом, отдаляя рецидив болезни, но, не предотвращая его. Однако недавно опубликованные в журнале *The Lancet* результаты мета-анализа (>10 000 больных РЭ+ ранним РМЖ), свидетельствуют о том, что адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном способна излечивать пациентов, снижая относительный риск смерти примерно на треть.[1] Более того, благоприятное соотношение эффективность/цена/токсичность позволило в последние годы расширить критерии рецептор-позитивности, на основании которых положительно решается вопрос о назначении эндокринотерапии. Ранее опухоли со слабой экспрессией РЭ считали рецептор-отрицательными и, соответственно, подобным больным эндокринотерапия не назначалась. Однако в настоящее время согласно большинству международных рекомендаций назначение эндокринотерапии оправдано даже при очень слабой экспрессии РЭ – по современным стандартам подлежащими эндокринотерапии считаются больные, в опухолях которых экспрессия РЭ отмечается хотя бы на 1% клеток. Разумеется, при слабой экспрессии и/или при наличии неблагоприятных характеристик опухоли (поражение лимфатических узлов, высокая степень злокачественности, большой размер и т.д.) дополнительно к эндокринотера-

пии этим пациенткам назначается химиотерапия. При коэкспрессии PЭ и HER2 к лечению так же добавляется трастузумаб.

Выбор режима адъювантной эндокринотерапии

Сейчас уже трудно поверить, что еще в конце 70-х годов единственным методом эндокринотерапии являлось удаление (облучение) яичников или применялись такие «экзотические» по нынешним представлениям методы, как адреналэктомия или гипофизэктомия. Регистрация тамоксифена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), произошедшая в 1977 году, и данные о необходимости подтверждения рецептор-позитивности опухоли для назначения эндокринотерапии, навсегда и в лучшую сторону изменили подходы к использованию данного метода лечения при РМЖ. Пожалуй, тамоксифен, явился первым и наиболее успешным целевым (таргетным) препаратом, появившимся задолго до самого понятия таргетной терапии.

В настоящее время выбор адъювантной эндокринотерапии в основном зависит от менопаузального статуса больной. Пациенткам в состоянии менопаузы назначаются ингибиторы ароматазы (ИА) или тамоксифен с последующим назначением ИА. Согласно критериям NCCN, это больные, подвергшиеся двусторонней овариэктомии; больные в возрасте 60 лет и старше; больные младше 60 лет при условии спонтанной аменореи на протяжении 12 мес. и более или с аменореей на фоне терапии модуляторами рецепторов эстрогенов при условии сохранения менопаузального уровня ФСГ и эстрадиола).

Больные в пременопаузе, адъювантному лечению которых и посвящена эта статья, согласно большинству современных рекомендаций в качестве эндокринотерапии должны получать тамоксифен (20 мг ежедневно, в течение 5 лет) с или без выключения функции яичников (таблица 1).

Как видно из приведенной таблицы, единое мнение существует лишь в отношении роли тамоксифена – этот препарат рассматривается всеми приведенными рекомендациями в качестве обязательного компонента адъювантной эндокринотерапии; и выключения функции яичников в качестве самостоятельного метода адъювантной эндокринотерапии – согласно большинству рекомендаций этот метод использоваться не должен (за исключением особых клинических ситуаций). Выключение функции яичников в качестве дополнения к терапии тамоксифеном (выключение функции яичников + тамоксифен +/- химиотерапия) присутствует в ряде рекомендаций и рассматривается в них, как возможная альтернатива монотерапии тамоксифеном. Более того, до недавнего времени эта опция присутствовала во всех рекомендациях, за исключением рекомендаций Ontario Cancer Care. Однако, как ни странно, даже в тех рекомендациях, где говорится о том, что комбинированная терапия (выключение функции яичников + тамоксифен), наравне с монотерапией тамоксифеном, может рассматриваться в качестве стандартного метода адъювантного лечения, не приводятся критерии, позволяющие выделить больных, которым показан тот или иной метод лечения. Не было и нет в этих рекомендациях и ссылок на исследования, подтверждающие, что существуют ситуации, в которых использование комбинации лучше, чем

Таблица 1.

Возможные варианты рутинной адъювантной эндокринотерапии РЭ+ РМЖ у женщин в пременопаузе

Рекомендации	Только тамоксифен	Тамоксифен +		Только выключение/удаление яичников
		Обратимое выключение функции яичников	Абляция (необратимое выключение) яичников	
Консенсус St Gallen 2009 [2]	Да	Да	Нет	Нет
NCCN 2011 [3]	Да	Да	Да	Нет
ESMO 2011 [4]	Да	Да	Да	Нет
NCI PDQ 2011 [5]	Да	Да	Да	Да
Ontario Cancer Care [6]	Да	Нет	Нет	Нет
ASCO 2011 [7]	Да	Нет	Нет	Нет

монотерапия тамоксифеном. Таким образом, выбор между монотерапией тамоксифеном и комбинацией тамоксифена + исключение функции яичников формально остается на усмотрение врача. Так же на усмотрение врача остается и выбор метода исключения яичников – только в рекомендациях консенсуса St Gallen отмечается, что прибегать к хирургической кастрации или другим методам необратимого исключения функции яичников (абляция) допустимо лишь в эксклюзивных случаях.

Таким образом, вопрос о том, кому же показано и показано ли вообще исключение функции яичников, и какие методы могут быть для этого использованы, остается открытым.

Доступные методы исключения функции яичников

В настоящее время доступны 3 метода исключения функции яичников: облучение (лучевая кастрация), хирургическое удаление (хирургическая кастрация, овариэктомия) и использование лекарственных препаратов, подавляющих функцию яичников (агонисты лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ)).

Время, на которое происходит исключение функции яичников в результате проведения той или иной манипуляции (обратимость исключения), является критичным в отношении одного из основных побочных эффектов подобного вида лечения – посткастрационного синдрома и ранней менопаузы. Это особенно важно с учетом того, что, как было сказано выше, адъювантная терапия приводит к «перелечиванию» многих больных, которые получают осложнения лечения, но при этом не выигрывают от него.

С этой точки зрения необратимое (лучевое или хирургическое) исключение функции яичников представляется наименее привлекательным. В результате его проведения более 50% больных на протяжении длительного времени будут страдать от симптомов преждевременной менопаузы (приливов, остеопороза, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.), не получая от этого дополнительного выигрыша, т.к. в настоящее время нет доказательств преимущества пожизненного исключения яичников над их кратковременным исключением при помощи агонистов ЛГРГ. Подобный подход в виде удаления яичников может использоваться у больных с локализованным РЭ+РМЖ лишь при наличии других показаний к овариэктомии.

Например, заболевания яичников или мутация гена BRCA. По понятным причинам лучевое

исключение функции яичников в этой ситуации вообще использоваться не должно.

Использование агонистов ЛГРГ по надежности исключения эстроген-продуцирующей функции яичников сопоставимо с хирургической кастрацией, однако в отличие от нее действие агонистов ЛГРГ обратимо. После прекращения введения препаратов (по данным доступных исследований нет обоснований для медикаментозного исключения яичников более чем на 2 года), большинство больных смогут восстановить нормальную менструальную функцию, избежав осложнений, связанных с ранней менопаузой.

Однако необходимо ли вообще выключать яичники любым из доступных методов в качестве компонента адъювантной эндокринотерапии у больных РЭ+РМЖ, находящихся в менопаузе?

Кому необходимо выключать функцию яичников в адъювантном режиме?

В какой же ситуации появляется выигрыш от адъювантного исключения функции яичников? Когда из рекомендаций, предусматривающих опцию +/- исключение функции яичников, мы должны выбрать «плюс»? Теоретически исключение функции яичников может применяться в следующих ситуациях:

1. Вместо тамоксифена
2. Вместе с тамоксифеном для обеспечения возможности его действия
3. Вместе с тамоксифеном для усиления его действия
4. С целью перевода больной в искусственную менопаузу и назначения ей ИА

Выключение функции яичников вместо тамоксифена (в качестве единственного метода адъювантной эндокринотерапии)

Как было сказано выше, исторически выключение функции яичников являлось первым вариантом эндокринотерапии. И первые исследования тамоксифена сравнивали его именно с этой методикой. В этих исследованиях было показано, что оба подхода имеют примерно сопоставимую эффективность. Однако очевидно, что с учетом побочных явлений и стоимости (прямой и не прямой) лечения, при выборе из этих двух опций тамоксифен является предпочтительным методом лечения. В связи с этим исключение функции яичников в качестве основного вида адъювантной эндокринотерапии (в «монотерапии») больше не рассматривается большин-

ством онкологов в качестве варианта лечения, за исключением ситуаций, когда проведение других методов адъювантной терапии по каким-то причинам невозможно.

Выключение функции яичников для обеспечения действия тамоксифена

Изначально считалось, что эндокринотерапия это «удел» пожилых пациенток, а у более молодых больных должна использоваться химиотерапия. До широкого внедрения методик определения рецепторного статуса опухоли пожилой возраст с сопутствующей ему естественной менопаузой так же являлся своеобразным маркером гормон-зависимости РМЖ. В случае невозможности определения рецепторного статуса при решении вопроса о проведении эндокринотерапии выбор падал на пожилых больных, т.к. в связи с большей распространенностью среди них РЭ+ опухолей они чаще отвечали на подобное лечение. Возможно, именно этому мы обязаны наличием в ряде отечественных, не пересматривавшихся десятилетиями, инструкций к тамоксифену, указаний о необходимости применять препарат в менопаузе или «преимущественно в менопаузе». Однако в настоящий момент понятно, что основным критерием, определяющим ответ на терапию тамоксифеном, является не возраст больной (ее менопаузальный статус), а экспрессия рецепторов эстрогенов. При ее наличии тамоксифен прекрасно работает и при сохраненной функции яичников, т.е. сохраненная функция яичников не является препятствием для эффективного использования тамоксифена. Как показал еще в 1998 году мета-анализ EBCTCG [8], включивший данные более 30.000 женщин, применение тамоксифена в качестве единственного метода адъювантной эндокринотерапии у больных младше 50 лет приводит к пропорциональному снижению относительного риска смерти на 32%, а риска рецидива заболевания на 45%. В последующем, эта же группа подтвердила полученные данные на основании мета-анализа данных более 80.000 больных РМЖ [9]. Таким образом, в настоящее время однозначно доказано, что адъювантная терапия тамоксифеном при РЭ+ РМЖ эффективна и при функционирующих яичниках.

Выключение функции яичников для усиления эффекта тамоксифена (использование комбинации тамоксифен + выключение функции яичников)

Данная цель является наиболее привлекательной, и именно желание ее достижения обуславливает сохранение опции «+/-выключение функции яичников» в ряде международных рекомендаций. Теоретическим обоснованием такого подхода является попытка добиться потенцирования эффекта эндокринотерапии за счет двойной блокады эстрогенной стимуляции опухоли – прекращение выработки эстрогенов яичниками (за счет выключения их функции) и блокада воздействия на рецепторы опухолевых клеток эстрогенов, вырабатываемых за пределами яичников (за счет тамоксифена).

Однако какими клиническими исследованиями мы располагаем для подтверждения этих ожиданий? В доступной нам литературе мы нашли результаты лишь 3 рандомизированных исследований, которые сравнивали эффективность адъювантной терапии тамоксифеном с комбинацией тамоксифена и выключения функции яичников.

В исследовании ABCO (ABC Ovarian Ablation or Suppression Trial) в интервале между 1993 и 2000 годами 2144 больных ранним РМЖ (T1-3a, N0-1, M0) были рандомизированы на получение адъювантной терапии тамоксифеном с или без выключения функции яичников [10]. Дополнительное проведение адъювантной химиотерапии оставлялось на усмотрение врача согласно существовавшим на тот момент стандартам. В исследование включались больные вне зависимости от рецепторного статуса, находящиеся в пременопаузе и перименопаузе (последняя менструация менее чем за 12 мес. до верификации диагноза). Положительными по РЭ были опухоли 39% больных, отрицательный статус имели 18% больных, неизвестный – 43%.

Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 43 года, 88% пациенток были моложе 50 лет. У 61% больных имелось поражение лимфатических узлов, более 4-х лимфатических узлов было поражено у 21% пациенток. Перед началом эндокринотерапии 80% больных получали адъювантную химиотерапию.

Выключение функции яичников проводилось с помощью облучения, овариэктомии или назначением агонистов ЛГРГ (гозерелина или леупрорелина) на 2 года. Тамоксифен в дозе 20-40 мг назначался на 5 лет. Большинство рандомизированных больных получили назначенное им лечение.

На момент последнего сбора данных (2004 год) медиана времени наблюдения за больными составила 5,9 года. К сожалению, различий в общей и безрецидивной выживаемости между

сравнимыми группами выявлено не было (таблица 2).

Поправка на прогностические факторы (возраст, поражение лимфатических узлов и рецепторный статус опухоли), не изменила ситуации - соотношение рисков (HR) для безрецидивной выживаемости составило 0,98 (0,84 – 1,16; $p=0,84$), для общей выживаемости – 0,97 (0,81 – 1,17; $p=0,79$). Статистически значимое различие в выживаемости отсутствовало даже среди пациенток с РЭ+ опухолями и неизвестным рецепторным статусом опухоли (среди которых до 65% могут иметь РЭ+ опухоли); для них HR составило 0,84 и 0,94, соответственно.

Второе исследование, носившее название ZIPP (Zoladex In Premenopausal Patients), в интервале между 1987 и 1999 годами включило 2706 больных ранним операбельным РМЖ [11]. Большинство больных имело возраст младше 50 лет. В соответствии со стадией заболевания и существовавшими на тот момент стандартами пациентки получали радикальное хирургическое лечение (мастэктомия или сохранная операция) +/- адъювантная лучевая терапия. Адъювантная химиотерапия была проведена 44% больных. После этого пациентки рандомизировались на получение в течение 2-х лет тамоксифена ($n=879$), гозерелина ($n=469$), тамоксифена и гозерелина ($n=882$) или только наблюдение – группа контроля ($n=476$). На момент финального анализа, проведенного в 2009 году, медиана наблюдения за больными составила 12 лет.

Дизайн исследования предусматривал сравнение 2x2 (объединение групп в зависимости от получения или не получения одного из препаратов — гозерелина или тамоксифена). При подобном анализе было показано, что использование гозерелина (с тамоксифеном или без) приводило к сокращению риска смерти и рецидива заболевания по сравнению с группами, не получавшими гозерелин (группа контроля + группа, получавшая только тамоксифен). От-

носительный риск рецидива заболевания при использовании гозерелина сокращался на 19% (HR 0,81; $p=0,001$), риск смерти на 17% (HR 0,83; $p=0,013$). При этом двухлетний прием тамоксифена, применявшийся в данном исследовании, оказался столь же эффективен по влиянию на общую и безрецидивную выживаемость, что и исключение яичников на 2 года при помощи гозерелина.

Однако основным вопросом, интересующим нас в рамках обсуждаемой темы, являлся вопрос о том, потенцирует ли гозерелин эффект тамоксифена (т.е. сравнение групп, получавших тамоксифен и тамоксифен + гозерелин). К сожалению, при сравнении группы, получавшей тамоксифен и группы, получавшей комбинацию тамоксифен + гозерелин, статистически значимых различий вновь выявлено не было, так же не превосходила по эффективности комбинация гозерелин + тамоксифен и монотерапию гозерелином (таблицы 3 и 4).

Еще одно исследование, посвященное сравнению тамоксифена (5 лет) и комбинации тамоксифена с исключением функции яичников (лучевым, хирургическим или лекарственным методом), в связи с медленным набором было закрыто преждевременно – после включения 345 из 1684 планировавшихся к рандомизации пациенток с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания (РЭ+, опухоль <3 см, отсутствие пораженных лимфатических узлов).

Данные этого исследования представлены лишь в виде абстракта [12]. При медиане наблюдения 5 лет безрецидивная выживаемость в группе тамоксифена составила 87%, в группе комбинированного лечения – 89% (различия статистически незначимы).

К сожалению, результаты еще одного большого рандомизированного исследования SOFT, которые потенциально могли бы дать однозначный ответ о роли комбинированной эндокринотерапии в адъювантном лечении РМЖ,

Таблица 2.
Результаты исследования ABCO

Показатель	Тамоксифен	Тамоксифен + ВЯ
5-летняя безрецидивная выживаемость	72,8%	73,7%
HR безрецидивная выживаемость (95% ДИ)	0,95 (0,81 – 1,12; $p=0,56$)	
5-летняя общая выживаемость	80,3%	82,6%
HR общая выживаемость (95% ДИ)	0,94 (0,78 – 1,13; $p=0,44$)	

Таблица 3.
Риск неблагоприятного события по сравнению с группой контроля

Вариант лечения	HR (95% ДИ)	
	Относительный риск рецидива	Относительный риск смерти
Тамоксифен 2 года	0,69 (0,57 – 0,83)	0,74 (0,6 – 0,91)
Гозерелин 2 года	0,66 (0,53 – 0,81)	0,71 (0,56 – 0,91)
Гозерелин + тамоксифен 2 года	0,63 (0,52 – 0,76)	0,66 (0,54 – 0,83)

Таблица 4.
Риск неблагоприятного события при терапии комбинацией «гозерелин + тамоксифен» по сравнению с эндокринотерапией одним из препаратов.

Препарат сравнения	HR (95% ДИ)	
	Относительный риск рецидива	Относительный риск смерти
Тамоксифен 2 года	0,91 (0,78 – 1,07)	0,90 (0,75 – 1,09)
Гозерелин 2 года	0,95 (0,78 – 1,17)	0,93 (0,74 – 1,18)

до настоящего времени неизвестны. В этом исследовании происходило сравнение тамоксифена с тамоксифеном + исключением яичников или исключением яичников + экземестаном у больных с РЭ+ РМЖ.

Выключение яичников для обеспечения возможности назначения ИА (использование комбинации выключение функции яичников + ИА у больных, не достигших естественной менопаузы)

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что у больных в естественной менопаузе адъювантное назначение ИА более эффективно, чем терапия тамоксифеном. Однако у больных с сохраненной функцией яичников ИА по понятной причине неэффективны и назначаться не должны. В связи с этим выключение яичников для последующего назначения ИА в адъювантном режиме представлялось весьма привлекательным подходом для больных, не достигших естественной менопаузы. Особенно перспективным такой подход представлялся в отношении пациенток, опухоли которых по данным исследований менее чувствительны к терапии тамоксифеном (например, больные с HER2+ РЭ+ заболеванием).

Какими бы сильными теоретические предпосылки не казались, данных, доказывающих эффективность «прямого переноса» подходов, принятых у больных, достигших естественной

менопаузы, на больных, находящихся перед назначением эндокринотерапии в пременопаузе, нет. Более того, недавно полученные результаты исследования ABCSG 12 [13] свидетельствуют об обратном – у пременопаузальных больных выключение функции яичников + ИА может оказаться менее эффективным подходом, чем выключение яичников + тамоксифен. В данном исследовании, хорошо известном отечественным онкологам по обнадеживающим результатам применения золедроновой кислоты в адъювантном режиме, предусматривалась двойная рандомизация. Больные рандомизировались не только на получение или неполучение бисфосфоната, но и на разные виды эндокринотерапии. Всем больным, включенным в исследование (n=1803), в течение 3-х лет проводилось выключение функции яичников при помощи гозерелина, и на этот срок назначался либо тамоксифен, либо ИА (анастрозол). При медиане наблюдения 62 месяца оказалось, что при сопоставимой безрецидивной выживаемости (HR = 1,11 [95%ДИ 0,84 – 1,50]; p = 0,44), больные, которым проводилась терапия ИА, имели статистически значимо худшую общую выживаемость, по сравнению с пациентками получавшими тамоксифен (HR = 1,74 [95%ДИ 1,05 – 2,87]; p = 0,03). Таким образом, на настоящий момент подобный подход (перевод больной в состояние искусственной менопаузы и назначение ИА) вне рамок клинических исследований применяться не должен.

Заключение

Несмотря на то, что исключение функции яичников было первым из появившихся методов эндокринотерапии РМЖ, его место в адъювантной терапии этого заболевания в отличие от лечения больных с метастатическим РМЖ остается неопределенным. Ряд существующих международных рекомендаций (NCCN, NCI PDQ, консенсусная конференция St Gallen) рассматривают комбинацию тамоксифена и исключения функции яичников, как возможную альтернативу монотерапии тамоксифеном, что потенциально позволяет врачам использовать комбинированный подход для лечения больных. Однако ни одна из этих рекомендаций не приводит критериев, позволяющих выделить больных, у которых следует дополнительно к терапии тамоксифеном исключать функцию яичников, и доказательств того, что в какой либо клинической ситуации комбинированный подход обладает преимуществами. Не подтверждают выигрыш от комбинированного подхода (от добавления исключения функции яичников к тамоксифену) и доступные в настоящее время рандомизированные исследования. Хотя эти исследования и были проведены в период, когда стандарты лечения значительно отличались от ныне существующих, и имеют ряд существенных недостатков в отношении дизайна, однако исследований, подтверждающих преимущество комбинированного подхода просто нет. Интересным является и тот факт, что возможность использования гозерелина в комбинации с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии не предусмотрена и в инструкциях для препарата, действующих на территории США и Великобритании. Кроме того, если еще совсем недавно опция «тамоксифен + исключение функции яичников» присутствовала во всех доступных нам авторитетных зарубежных рекомендациях, то сейчас в двух из четырех наиболее «свежих» рекомендаций (таблица 1) заявляется о том, что исключению функции яичников любым методом не «осталось места» в рутинных алгоритмах адъювантного лечения больных РЭ+РМЖ в пременопаузе.

Таким образом, в результате наличия разногласий в рекомендациях и присутствия показаний «адъювантная терапия» в отечественных инструкциях к гозерелину вопрос о необходимости исключения функции яичников формально остается на усмотрении врача. При принятии решения необходимо ориентироваться на предполагаемое соотношение потенциального выигрыша, токсичности и стоимости дополнительного

исключения яичников, а также в обязательном порядке на пожелания пациентки, информированной о возможной пользе и побочных эффектах предлагаемой терапии.

Однако по нашему мнению, высказанному еще на XIV Онкологическом конгрессе в Москве (ноябрь 2010), однозначно необходимо признать следующие факты:

1. За исключением особых случаев исключение яичников не должно рутинно использоваться в качестве альтернативы тамоксифену (при сопоставимой эффективности исключение яичников проигрывает в отношении токсичности и цены)
2. На настоящий момент нет доказательств того, что дополнительное к терапии тамоксифеном исключение функции яичников (любым методом) приводит к улучшению результатов лечения.
3. Исключение функции яичников для назначения больным, не достигшим естественной менопаузы, ИА, не должно использоваться вне рамок клинических исследований, так как, несмотря на теоретические предпосылки, подобный подход, возможно, не улучшает, а ухудшает результаты лечения (по сравнению с исключением яичников + тамоксифен).
4. В случае, если врачом все же будет принято решение о исключении функции яичников дополнительно к терапии тамоксифеном, предпочтение однозначно должно отдаваться временному исключению с помощью аналогов ЛГРГ, так как при равной эффективности овариэктомии и аналогов ЛГРГ, долговременные побочные эффекты овариэктомии (посткастрационный синдром, ранняя менопауза) «перевешивают» потенциальную пользу от вмешательства.

Литература

1. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *The Lancet* - 27 August 2011 (Vol. 378, Issue 9793, Pages 771-784).
2. A. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thürlimann, H.-J. Senn, and Panel members Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* (2009) 20(8): 1319-1329.
3. Available on-line: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Available on-line <http://www.esmo.org/education->

research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3338

5. Available on-line: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>

6. Available on-line: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=75982>

7. Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. Published online before print September 6, 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.36.4950.

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 351: 1451-1467, 1998.

9. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Early Breast Cancer*

Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) The Lancet - 14 May 2005 (Vol. 365, Issue 9472, Pages 1687-1717).

10. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian Ablation or Suppression in Premenopausal Early Breast Cancer: Results From the International Adjuvant Breast Cancer Ovarian Ablation or Suppression Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516–25.

11. 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;101:341–349.

12. Robert NJ, Wang M, Cella D, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:page 5, 2003 (abstr 16).

13. Gnant M, et al. *JCO* Vol 28, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2010:533.