АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ГОЗЕРЕЛИНОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕМЕНОПАУЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ZIPP

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2006; 42: 895—904

M. Baum[1], A. Hackshaw[5], J. Houghtona[6], L.E. Rutqvist[2], T. Fornander[2], B. Nordenskjold[3], A. Nicolucci[4], R. Sainsburya[1]

[1]Department of Surgery, University College London, Institute of Surgical Studies, 67—73 Riding House Street, Charles Bell House, London W1W 7EJ, United Kingdom; [2]Stockholm Breast Cancer Study Group, Sweden; [3]South-East Sweden Breast Cancer Group, Sweden; [4]Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, Italy; [5]Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre, University College London, United Kingdom; [6]ZIPP International Collaborators' Group

Цель исследования — определить преимущество применения гозерелина в сочетании с тамоксифеном или без него как дополнение к стандартной адъювантной терапии у пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ) в пременопаузе.

Дизайн исследования

Программа ZIPP включает 4 многоцентровых открытых рандомизированных исследования с участием пациенток в пременопаузе или в возрасте моложе 50 лет с операбельным РМЖ I или II стадии независимо от наличия рецепторов эстрогенов (ЭР). Исследование проводилось проспективно на основе единого протокола, который был адаптирован каждой исследовательской группой в соответствии с локальными требованиями. В табл. 1 представлены некоторые характеристики пациенток.

Популяция пациенток

Пациентки были включены в исследование после первичной терапии, которая состояла из оперативного лечения (удаление опухоли или мастэктомия) и последующей лучевой терапии (ЛТ), а также адъювантной системной химиотерапии (ХТ) по показаниям. Назначения и тип ХТ соответствовали критериям локального стандарта лечения (степень риска развития рецидива, наличие лимфатических узлов — ЛУ и т.д.). ХТ включала периоперационное введение циклофосфамида

Таблица **1**. *Характеристики пациенток, принимавших участие в исследованиях программы ZIPP*

Исследовательская группа	Период набора	Пациентки	Избирательно назначаемое лечение*	Рандомизированное лечение**
CRUK BCTG	Август 1987 г. — март 1999 г.	Возраст до 50 лет или до наступления менопаузы Операбельная опухоль I или с поражением ЛУ II стадии и без него, ЭР-положительная и ЭР-отрицательная опухоль	До 6 циклов ХТ у пациенток из группы высокого риска	Первоначально проводилась рандомизация по схеме 2×2. С февраля 1991 г. — рандомизация по тамоксифену в качестве дополнения или избирательное назначение тамоксифена в дозе 20 мг/сут
Стокгольм	Май 1990 г. — январь 1997 г.	Возраст до 50 лет или до наступления менопаузы Операбельная опухоль размером >10 мм или с поражением ЛУ	Все пациентки подвергались органосохраняющему оперативному лечению. Больные с поражением ЛУ получили 6 курсов CMF	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 40 мг/сут
Юго-Восточная Швеция	Октябрь 1989 г. — март 1998 г.	Возраст до 50 лет независимо от наличия менструаций и поражения ЛУ Операбельная опухоль I или II стадии	Комбинированная ХТ у пациенток из группы высокого риска	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 40 мг/сут. С ноября 1991 г. все пациентки получали тамоксифен
GIVIO	Январь 1991 г. — ноябрь 1996 г.	Возраст до 50 лет независимо от наличия менструаций, ЭР и поражения ЛУ Операбельная опухоль I или II стадии	До 6 циклов ХТ у пациенток из группы высокого риска	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 20 мг/сут

*Все пациентки до рандомизации подвергались терапии (оперативное лечение в сочетании с ЛТ или без него) в соответствии с локальными стандартами лечения. **Золадекс применяли в виде депо-препарата в дозе 3,6 мг каждые 4 нед на протяжении 2 лет.

или 6 циклов режима циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил (CMF), однако в некоторых центрах использовался стандартный режим 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид.

Критерии включения

В исследование вошли пациентки в возрасте моложе 50 лет к моменту рандомизации (в Стокгольме и некоторых центрах Великобритании — в пременопаузе) с инвазивным операбельным РМЖ, ограниченным одной молочной железой; без признаков отдаленного метастазирования после рентгеновского исследования грудной клетки, позвоночника и таза; без нарушения функции печени и почек и изменений в общем анализе крови (число нейтрофилов $>3\times10^9$/л; тромбоцитов $>90\times10^9$/л; гемоглобина >100 г/л).

Критерии исключения

Пациентки не могли участвовать в исследовании, если они получали гормональную терапию (ГТ) в течение 6 нед до включения в исследование; при невозможности проведения оперативного лечения или ЛТ (при наличии показаний); при значительно сниженной ожидаемой продолжительности жизни вследствие сопутствующих заболеваний; в случае проведения предшествующего лечения по поводу других злокачественных опухолей (за исключением базального или плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ* при адекватном патоморфологическом исследовании); если первичная опухоль была фиксирована к подлежащим мышцам или стенке грудной клетки или была изъязвлена, инфильтрировала кожу или подмышечные узлы, что указывало на глубокое поражение. Пациенток, не желающих или не имеющих возможность получать долгосрочное лечение с последующим наблюдением, также не включали в исследование.

Возможность участия пациентки в исследовании рассматривалась после хирургического лечения, когда становилось возможным определить, соответствует ли она критериям включения и исключения.

Пациенток просили начать лечение как можно раньше после операции. Тамоксифен применяли внутрь в дозе 20 или 40 мг ежедневно, а гозерелин — 3,6 мг каждые 28 дней в виде подкожной инъекции в переднюю брюшную стенку. Рандомизированную терапию продолжали в течение 2 лет или до достижения конечной точки, прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями (НЯ) или досрочного прекращения участия пациентки в исследовании. Пациентки с симптомами менопаузы могли получать сопутствующую заместительную ГТ с уведомлением центра по координации исследования.

Программа ZIPP была разработана и проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (с дополнением 35-й Всемирной медицинской ассамблеи в Венеции, 1983). Этический комитет каждого центра, принимающего участие в испытании, одобрил протокол исследования, и каждый исследователь был обязан получить информированное согласие пациентки на участие в исследовании в соответствии с порядком, установленным местным этическим комитетом.

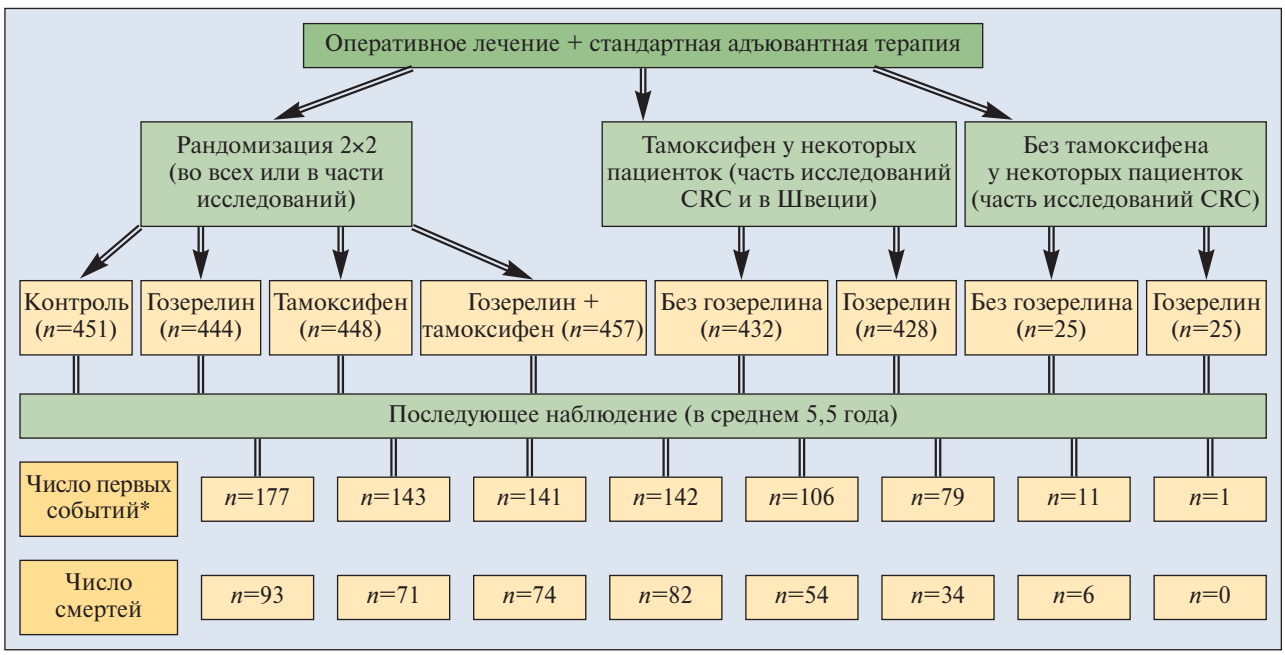

Рис. 1. *Распределение пациентов в программе ZIPP и число событий по группам лечения.*
**Число рецидивов, развития вторых первичных опухолей или смертей*

Переносимость

Оценка переносимости НЯ не являлась частью метаанализа программы ZIPP. В то же время здесь приведены отдельные данные наиболее крупного исследования (CRUK). Были также опубликованы сведения о НЯ, полученные в ходе Стокгольмского исследования.

Результаты

В период с августа 1987 г. по март 1999 г. в общей сложности в программу включены 2710 пациенток (в исследовании CRUK BCTG — 1191; в Стокгольме — 926; в Юго-Восточной Швеции — 211 и в исследовании GIVIO — 382). На рис. 1 приведено распределение больных по группам терапии. Все 50 пациенток в исследовании CRUK, которые избирательно не получали тамоксифен, проходили курс адъювантной системной ХТ в соответствии с местным стандартом исследовательского центра.

В целом характеристики больных на исходном уровне сходны в группах, которые получали и не получали гозерелин, и сравнимы в 4 исследовательских группах (табл. 2).

Эффективность

После наблюдения средней продолжительностью 5,5 года первое событие в группе гозерелина было отмечено у 365 (27%) пациенток по сравнению с 435 (32%) больными в контрольной группе (табл. 3). Применение гозерелина приводило к статистически достоверному снижению

Таблица **2**. *Характеристики пациенток с распределением по группам и исследовательским группам*

Показатель	Число пациенток (%)					
	гозерелин (*n*=1354)	контроль (*n*=1356)	CRUK BCTG (*n*=1191)	Стокгольм (*n*=926)	GIVIO (*n*=382)	Юго-Восточная Швеция (*n*=211)
Возраст, годы						
медиана	44	44	43	46	44	44
диапазон	22—56	21—55	22—53	26—56	21—50	23—49
Распределение						
<39 лет	280 (21)	326 (24)	352 (30)	126 (14)	85 (22)	43 (20)
>40 лет	1074 (79)	1030 (76)	839 (70)	800 (86)	297 (78)	168 (80)
Менопаузальный статус						
пременопауза	979 (72)	967 (71)	760 (64)	903 (97)	283 (74)	Не зарегистрировано
постменопауза	78 (6)	72 (5)	108 (9)	7 (1)	35 (9)	Не зарегистрировано
неизвестно	297 (22)	317 (24)	323 (27)	16 (2)	64 (17)	211 (100)
Размер опухоли, мм						
<10	148 (11)	159 (12)	180 (15)	74 (8)	40 (10)	13 (6)
11—20	604 (45)	603 (44)	445 (37)	519 (56)	159 (42)	84 (40)
21—50	454 (33)	449 (33)	367 (31)	300 (32)	131 (34)	105 (50)
>50	28 (2)	38 (3)	30 (3)	17 (2)	12 (3)	7 (3)
неизвестно	120 (9)	107 (8)	169 (14)	16 (2)	40 (11)	2 (1)
Наличие ЭР						
ЭР-положительная опухоль	672 (50)	713 (53)	446 (37)	591 (64)	195 (51)	153 (72)
ЭР-отрицательная опухоль	335 (25)	312 (23)	296 (25)	201 (22)	108 (28)	42 (20)
неизвестно	347 (26)	331 (24)	449 (38)	134 (14)	79 (21)	16 (8)
Поражение ЛУ						
нет	722 (53)	713 (53)	720 (60)	464 (50)	187 (49)	64 (30)
есть	558 (41)	571 (42)	326 (28)	462 (50)	194 (51)	147 (70)
неизвестно	74 (5)	72 (5)	145 (12)	0	1 (<1)	0
Оперативное лечение						
удаление опухоли	675 (50)	696 (51)	681 (57)	436 (47)	164 (43)	90 (43)
мастэктомия	663 (49)	651 (48)	510 (43)	488 (53)	195 (51)	121 (57)
неизвестно	16 (1)	9 (1)	0 (0)	2 (<1)	23 (6)	0 (0)
ЛТ						
да	817 (60)	870 (64)	822 (69)	541 (58)	135 (35)	189 (90)
нет	507 (38)	462 (34)	355 (30)	383 (41)	209 (55)	22 (10)
неизвестно	30 (2)	24 (2)	14 (1)	2 (<1)	38 (10)	0 (0)
ХТ						
да	583 (43)	590 (44)	439 (37)	459 (50)	232 (61)	43 (20)
нет	766 (56)	761 (56)	742 (62)	467 (50)	150 (39)	168 (80)
неизвестно	5 (<1)	5 (<1)	10 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Средняя продолжительность наблюдения, годы	5,5	5,6	5,0	6,0	5,2	5,7

риска развития таких событий, как первый рецидив заболевания, формирование новой первичной опухоли или смерть, на 20% по сравнению с риском у не получавших гозерелин больных (отношение рисков — ОР для бессобытийной выживаемости — БСВ составило 0,80; 95% доверительный интервал — ДИ 0,69—0,92; *p*=0,002; рис. 2). Абсолютное различие в БСВ между группами к 5 годам наблюдения составило 5,2% (74,6% — в группе гозерелина и 69,4% — в группе контроля). Наблюдали также статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ). Риск смерти у пациенток, получавших гозерелин, был на 19% ниже по сравнению с группой контроля (ОР для ОВ составляло 0,81; 95% ДИ 0,67—0,99; *p*=0,038; рис. 3). При проведении анализа выживаемости в целом 187 (14%) больных, рандомизированных в группу гозерелина, умерли к моменту анализа, в группе контроля — 227 (17%). Большинство смертей было связано с РМЖ, 154 (82%) случая по сравнению со 174 случаями (77%) в группах гозерелина и контроля соответственно. Абсолютное различие в ОВ к 4 годам наблюдения составило 2,7% (87,6% — в группе гозерелина и 84,9% — в группе контроля).

Таблица **3**. *Первые события, распределенные по группам лечения*

Событие	Число пациенток* (%) группа гозерелина (n=1354)	группа контроля (n=1356)
Рецидив болезни		
местный	138 (10)	186 (14)
отдаленный	173 (13)	191 (14)
неизвестной локализации	3 (<1)	2 (<0,1)
Вторая первичная опухоль		
контралатеральная молочная железа	32 (2)	43 (3)
другая локализация	21 (2)	19 (1)
смерть без рецидива	17 (1)	17 (1)
Общее число	365 (27)	435 (32)

*Пациентки могут относиться более чем к одной категории

Для полноты картины исследования изучено также влияние тамоксифена на выживаемость. ОР для БСВ составило 0,79 (95% ДИ 0,68—0,92), для ОВ — 0,83 (95% ДИ 0,68—1,02), что соответствовало ожиданиям.

ОР для БСВ и ОВ оказалось сходным во всех 4 исследовательских группах (табл. 4). Тест на гетерогенность между ОР не выявил статистически значимых различий (БСВ — *p*=0,08; ОВ — *p*=0,14). Несмотря на высокое ОР в исследовании GIVIO, этот показатель не был статистически значимым (ОР 1,29, *p*=0,20), и результаты 2 наиболее крупных исследований демонстрировали очевидную выгоду.

Новые опухоли (в качестве первого события) обнаружены у 53 пациенток в группе гозерелина и у 62 — в группе контроля (см. табл. 3). Из них у 75 диагностирован рак контралатеральной молочной железы: у 32 больных в группе гозерелина и у 43 — в группе контроля. Выявлено уменьшение частоты встречаемости рака контралатеральной молочной железы (в качестве первого события) у пациенток, получающих гозерелин, хотя это не было статистически значимо; ОР составило 0,75 (95% ДИ 0,47—1,17; *p*=0,24). Получены следующие результаты относительно риска развития рака контралатеральной молочной железы в каждой терапевтической группе: без тамоксифена или гозерелина 13/476 пациенток (ОР 1,0); только тамоксифен — 30/880 (ОР 1,25; 95% ДИ 0,66—2,37); только гозерелин — 12/469 (ОР 0,94; 95% ДИ 0,43—2,03); тамоксифен плюс гозерелин — 20/885 (ОР 0,83; 95% ДИ 0,42—1,65).

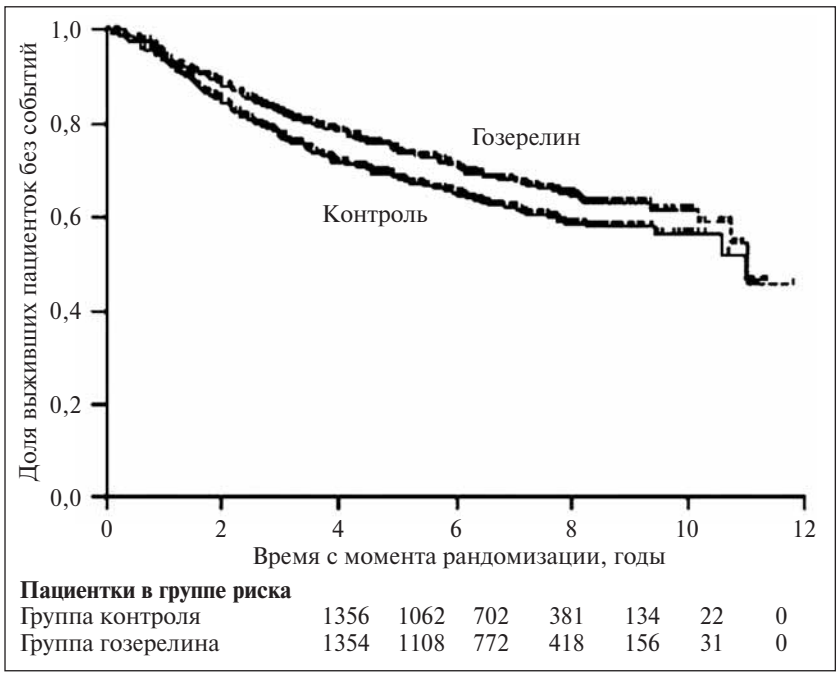

Рис. 2. *Кривая Каплана—Майера БСВ у пациенток, получающих или не получающих гозерелин в дополнение к стандартной адъювантной терапии*

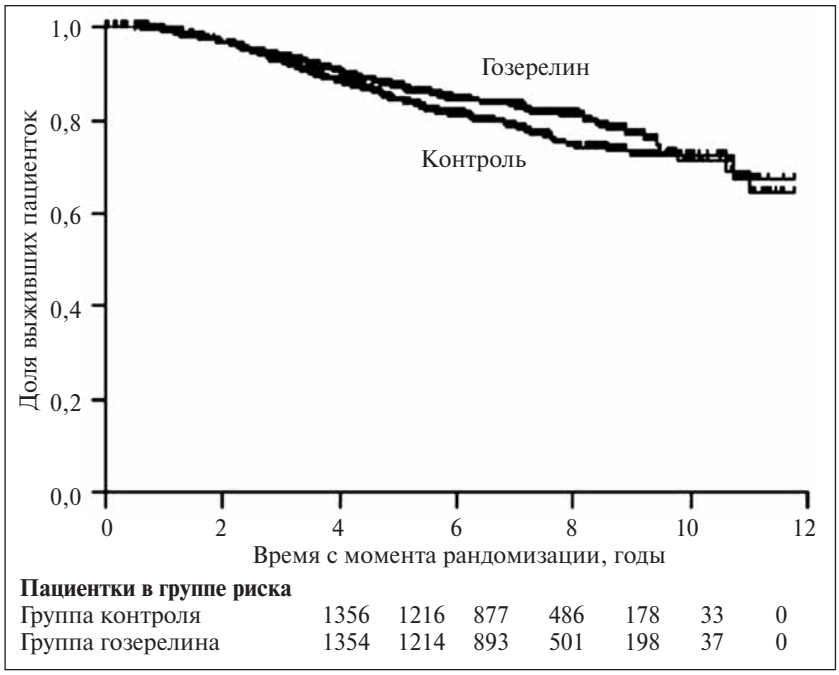

Рис. 3. *Кривая Каплана—Майера ОВ у пациенток, получающих или не получающих гозерелин в дополнение к стандартной адъювантной терапии*

Анализ БСВ и ОВ в подгруппах выполнен на основании прогностических и терапевтических факторов. К моменту разработки исследования был согласован план анализа по таким факторам, как поражение ЛУ, наличие ЭР и проведение адъювантной ХТ, анализ по возрасту запланирован не был. В табл. 4 приведены ОР и 95% ДИ для каждой из подгрупп. Установлено, что гозерелин более эффективен у пациенток без поражения ЛУ, с ЭР-положительными опухолями и не получавших ХТ, хотя тест на гетерогенность для каждого фактора не дал статистически значимых результатов, вероятно, из-за ограниченной мощности. Был выполнен исследовательский анализ по изучению применения гозерелина в зависимости от наличия ЭР (табл. 5). Согласно его результатам, назначение гозерелина больным с ЭР-положительными опухолями, не получавшим ХТ, может привести к большему эффекту (ОР 0,68), чем в других группах пациенток. В то же время некоторое преимущество от терапии гозерелином отмечено и у больных с ЭР-положительными опухолями, подвергавшихся ХТ (ОР 0,83). Аналогично лечение гозерелином связано с преимуществом у пациенток с опухолями без ЭР, которые не получали ХТ (ОР 0,79), в то время как у больных с опухолями без ЭР, которым проводилась ХТ, преимуществ от назначения препарата не было (ОР 1,19). Данные, полученные при сравнительном анализе в подгруппах, не являются статистически достоверными и хотя могут свидетельствовать о различных эффектах гозерелина в различных группах пациенток, достаточных доказательств этому нет.

Таблица **4**. *ОР для БСВ и ОВ, распределенные по исследованиям и подгруппам пациенток*

Показатель	Число пациенток	БСВ число событий	БСВ ОР (95% ДИ)	ОВ число событий	ОВ ОР (95% ДИ)
Исследование					
CRUK	1191	327	0,68 (0,55—0,85)	179	0,67 (0,50—0,90)
Стокгольм	926	309	0,78 (0,62—0,97)	155	0,84 (0,61—1,15)
Швеция	211	61	0,94 (0,56—1,55)	35	0,80 (0,41—1,55)
GIVIO	382	103	1,29 (0,87—1,90)	45	1,64 (0,90—2,99)
Возраст, годы					
<40	606	226	0,87 (0,67—1,14)	124	0,76 (0,53—1,09)
>40	2104	574	0,79 (0,67—0,93)	290	0,86 (0,68—1,08)
Поражение ЛУ					
нет	1435	339	0,69 (0,56—0,86)	140	0,80 (0,58—1,12)
есть (>1 ЛУ)	1129	418	0,92 (0,76—1,11)	250	0,82 (0,64—1,06)
неизвестно	146	43	0,72 (0,39—1,32)	24	0,75 (0,34—1,68)
Наличие ЭР					
ЭР-отрицательная опухоль	647	244	0,94 (0,73—1,21)	152	0,89 (0,64—1,22)
ЭР-положительная опухоль	1385	397	0,75 (0,61—0,92)	185	0,79 (0,59—1,06)
неизвестно	678	159	0,73 (0,53—1,00)	77	0,74 (0,47—1,16)
ХТ					
получали	1173	388	0,87 (0,72—1,07)	225	0,78 (0,60—1,02)
не получали	1527	407	0,74 (0,61—0,90)	185	0,88 (0,66—1,17)
Все пациентки	2710	800	0,80 (0,69—0,92)	414	0,81 (0,67—0,99)

Таблица **5**. *Анализ данных выживаемости в зависимости от наличия ЭР и проведения ХТ*

Показатель	Число пациенток	БСВ число событий	БСВ ОР (95% ДИ)	ОВ число событий	ОВ ОР (95% ДИ)
ЭР-отрицательная опухоль					
без ХТ	342	123	0,79 (0,56—1,13)	70	0,77 (0,48—1,24)
ХТ	303	120	1,19 (0,83—1,71)	81	1,09 (0,70—1,70)
ЭР-положительная опухоль					
без ХТ	829	206	0,68 (0,51—0,90)	83	0,80 (0,52—1,24)
ХТ	554	190	0,83 (0,62—1,10)	101	0,77 (0,52—1,14)

Оценивали также влияние тамоксифена и гозерелина как в монорежиме, так и в сочетании, на ОВ (рис. 4). По сравнению с пациентками, которые не получали ни тамоксифен, ни гозерелин (группа контроля), больные, принимавшие один или оба препарата, имели одинаковое ОР. Достаточных доказательств того, что применение комбинации препаратов приводит к максимальной эффективности терапии, не получено. Тест на взаимодействие между тамоксифеном и гозерелином не дал статистически значимых результатов (p=0,25). Похожий эффект отмечался у женщин в возрасте 40 лет и старше, хотя у более молодых пациенток результаты были менее значимы из-за меньшего числа наблюдений (95% ДИ были шире и включали единицу).

Переносимость

Доля пациенток, у которых развилось по меньшей мере одно НЯ, была наименьшей (18%) в контрольной группе и наибольшей (65%) — в группе комбинированной терапии. Чаще всего имели место приливы, отмеченные у 78 (17%) пациенток, принимавших только тамоксифен, у 35 (26%) — только гозерелин и у 200 (44%) — комбинацию тамоксифена и гозерелина. У больных, не получавших адъювантной эндокринной терапии, приливы не зарегистрированы. Другим и единственным НЯ, встречавшимся более чем у 50 пациенток, было увеличение массы тела. Его частота была выше в группе комбинированной терапии (11%) по сравнению с любой из 2 других групп (7% в группе только тамоксифена; 4% в группе только гозерелина и 0% в группе контроля).

Обсуждение

Данные по эффективности, полученные в этом исследовании, показывают, что добавление гозерелина к стандартной адъювантной терапии приводит к увеличению БСВ и ОВ у пациенток с операбельным РМЖ в пре- и перименопаузе. К моменту начала исследования не существовало однозначных свидетельств роли ЭР, однако в настоящее время больные с ЭР-положительными опухолями — это единственная группа, которой показана эндокринная терапия. Отсутствие менструаций чаще отмечали в группе пациенток, получавших ХТ, по сравнению с теми, которые не подвергались ей, поэтому преимущества дальнейшего угнетения функции яичников были ограничены. Таким образом, гозерелин является препаратом альтернативной адъювантной терапии для пациенток с РМЖ в пременопаузе, поскольку уменьшает риск развития рецидивов и увеличивает выживаемость. Особенно важно то, что в данном исследовании проведена оценка гозерелина на фоне других препаратов для адъювантной терапии, которые обычно используются в лечении пациенток в пременопаузе с РМЖ на ранних стадиях.

Влияние терапии на выживаемость было сходным у больных, получавших только тамоксифен, и тех, которые принимали только гозерелин. Доказательств того, что комбинация препаратов приводит к повышению выживаемости, было недостаточно. Представленные результаты по оценке эффекта терапии с/без гозерелина сравнимы с исследованием, проведенным Меж-

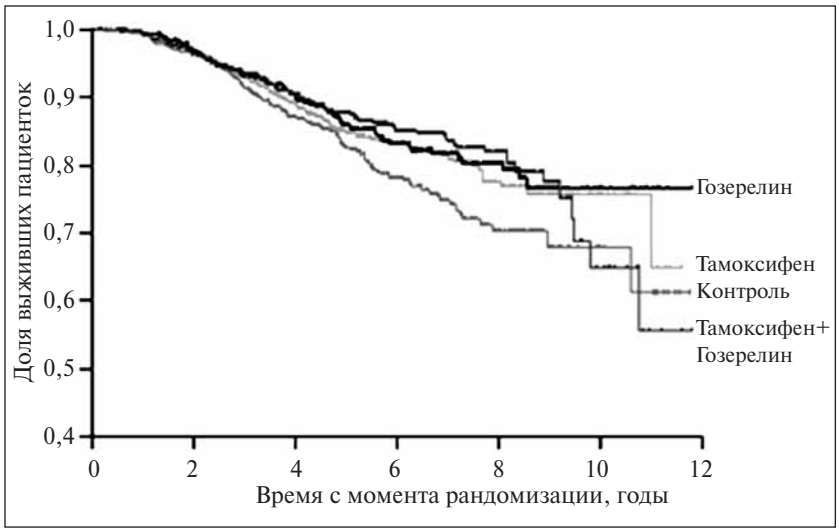

Рис. 4. *Кривая Каплана—Майера для полного выживания у пациенток группы контроля, у получающих только тамоксифен, только гозерелин или и тамоксифен, и гозерелин, в дополнение к стандартной адъювантной терапии*

дународной исследовательской группой по РМЖ (IBCSG), которое имело аналогичный дизайн. В исследовании были рандомизированы 1063 женщины, получившие только гозерелин (*n*=346), только ХТ (*n*=360) или комбинацию этих методов (*n*=357). ОР для безрецидивной выживаемости (БРВ) при сравнении комбинированной терапии и только ХТ составило 0,80 (95% ДИ 0,57—1,11) аналогично результату представленного выше исследования — 0,87 (95% ДИ 0,72—1,07). Схожие результаты получены и при оценке эффективности разных подгрупп. Иными словами, в исследовании IBCSG также отмечено преимущество терапии гозерелином у женщин с положительными ЭР. Более того, эффективность применения гозерелина была выше в группе пациенток более молодого возраста (⩽39 лет) — ОР 0,50 по сравнению с 0,92, — что не было продемонстрировано в исследовании ZIPP (ОР 0,87 по сравнению с 0,79).

Результаты других исследований, посвященных эффективности гозерелина, не могут быть непосредственно сопоставлены с данными программы ZIPP из-за различных дизайнов. В американском межгрупповом исследовании INT 0101 принимали участие 1503 пациентки в пременопаузе. Все они получали ХТ и были распределены на 3 группы: контроля, гозерелина и комбинации гозерелина и тамоксифена (в программе ZIPP ХТ получали только пациентки из группы высокого риска). Длительность лечения составила 5 лет. Результаты этих двух исследований согласовывались между собой. В программе ZIPP ОР для ОВ в отношении гозерелина по сравнению с группой контроля составило 0,88 (95% ДИ 0,70—1,11) по сравнению с 0,71 (95% ДИ 0,52—0,96). В исследовании INT 0101 ОР для группы тамоксифена и гозерелина по сравнению только с гозерелином было равно 0,74 (95% ДИ 0,60—0,91) и 0,91 (95% ДИ 0,71—1,15) для выживаемости без признаков заболевания и ОВ соответственно, что сопоставимо с аналогичными результатами, полученными в программе ZIPP: 0,88 (95% ДИ 0,71—1,09) и 0,95 (95% ДИ 0,81—1,10). Таким образом, можно предположить, что добавление тамоксифена к терапии гозерелином может иметь преимущество в отношении выживаемости без признаков заболевания, но не для ОВ.

В исследование ZEBRA (Исследование Золадекса Ассоциации по изучению РМЖ ранних стадий) были включены пациентки в пре- и перименопаузе с РМЖ без поражения ЛУ, которые получали только гозерелин (*n*=817) или адъювантную ХТ по схеме CMF (*n*=823). Средняя продолжительность наблюдения составила приблизительно 7 лет. Согласно результатам, применение гозерелина и ХТ имело одинаковую эффективность в отношении выживаемости без признаков заболевания и ОВ у пациенток с ЭР-положительными опухолями (ОР 1,05; 95% ДИ 0,88—1,14 для выживаемости без признаков заболевания и 0,94; 95% ДИ 0,75—1,18 для ОВ). У пациенток с ЭР-отрицательными опухолями гозерелин был значительно менее эффективен (ОР 1,83; 95% ДИ 1,33—2,52 для выживаемости без признаков заболевания и 1,64; 95% ДИ 1,13—2,39 для ОВ). Это согласуется с нашими данными о том, что у больных с ЭР-отрицательными опухолями или поражением ЛУ гозерелин менее эффективен, чем ХТ. Причиной ответа на терапию у пациенток с опухолями без ЭР может быть наличие ЭР в низких, не подлежащих определению концентрациях, а также ложноотрицательные результаты исследования ЭР, которые связаны с использовавшимся в 1980-е годы лабораторным набором. Кроме того, у пациенток с опухолями без ЭР, но с наличием рецепторов к прогестерону (ПР) наблюдается различный ответ на терапию по сравнению с теми, у которых опухоль не имеет ни ЭР, ни ПР. В исследовании ZEBRA было также показано, что, хотя терапия гозерелином и является эквивалентной применению режима CMF, у части пациенток, получающих CMF, аменорея не достигается. Противоопухолевый эффект CMF при РМЖ, вероятно, связан с индукцией аменореи, которая является показателем угнетения функции яичников. Отсутствие ответа на терапию CMF дает возможность исследовать эффективность гозерелина при этом варианте заболевания.

В рекомендациях Совета экспертов консенсуса Сен-Галлен (St. Gallen) и Национального института здоровья (NIH) по адъювантной терапии РМЖ сообщается о необходимости угнетения функции яичников (или применении агониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) в комбинации с тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с ЭР-положительными опухолями.

В заключение следует отметить, что преимущество добавления гозерелина к стандартной адъювантной терапии у пациенток с РМЖ на ранних стадиях было четко продемонстрировано в крупном комбинированном исследовании. Гозерелин представляет собой эффективный и хорошо переносимый препарат, который можно использовать в качестве дополнения к стандартной адъювантной терапии РМЖ на ранних стадиях у женщин в пременопаузе. Проведение дальнейшего анализа и последующее наблюдение за пациентками в рамках исследования ZIPP будут способствовать лучшему пониманию возможностей применения гозерелина в сочетании с другими препаратами для адъювантной терапии пациенток с РМЖ в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelsey J.L., Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. Annu Rev Public Health 1996;17:47—67.
2. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet 1998;351:1393—6.
3. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:43—8.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996;348:1189—96.
5. Nystedt M., Berglund G., Bolund C. et al. Side-effects of adjuvant endocrine treatment in pre-menopausal breast cancer patients: a prospective randomised study. J Clin Oncol 2003;21:1836—44.
6. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for pre-menopausal lymph nodenegative breast cancer: a randomised trial. JNCI 2003;95:1833—46.
7. Kaufmann M., Jonat W., Blamey R. et al. on behalf of the Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. Eur J Cancer 2003;39:1711—7.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451—67.
9. Pagani O., O'Neill 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. Eur J Cancer 1998;34:632—40.
10. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in pre-menopausal node-positive breast cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:43—8.
11. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph nodepositive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005;23(25):5973—82.
12. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3817—27.
13. NIH Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst 2001;93:979—89.

ЗОМЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.В. Болотина
МНИОИ им. П.А. Герцена

ZOMETA IN COMPLEX TREATMENT FOR GENERALIZED BREAST CANCER: A CLINICAL CASE

L.V. Bolotina
P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

The paper describes a case of generalized breast cancer treated with Zometa in combination with chemotherapy. It shows it necessary to supplement chemotherapy with zoledronate in case of bone changes in order to improve the results the antitumor treatment performed.

Key words: *breast cancer, bone involvement, Zometa*

Кости являются одним из наиболее распространенных мест метастазирования ряда солидных опухолей. Однако частота поражения костей варьирует в широких пределах в зависимости от нозологической формы опухоли. При раке молочной железы (РМЖ) частота метастатического поражения костей скелета составляет 60—75%. Изолированное поражение костей при РМЖ встречается в 30—60% наблюдений. Дополнительно к этому у 10—15% больных регистрируется сочетанное поражение метастазами костей и внутренних органов. Наличие метастазов в костях укорачивает продолжительность жизни, значительно отягощая течение заболевания и ухудшая качество жизни пациентки [1]. Наиболее часто поражается осевой скелет (позвоночник, кости таза, ребра). Частота поражения грудного, поясничного отделов позвоночника и костей таза составляет 72, 68 и 66% соответственно. Это может приводить к развитию серьезных осложнений, вплоть до полной инвалидизации пациенток. Так, патологические переломы при РМЖ регистрируются в 52% наблюдений, в ряде случаев компрессионные переломы позвонков становятся причиной сдавления спинного мозга и развития серьезных неврологических нарушений (3%) [2]. Высокая частота метастатического поражения костей скелета обусловлена особенностями физиологии костной ткани: для костей характерна высокая васкуляризация — до 10% объема сердечного выброса приходится на костную ткань — и сравнительно низкая скорость кровотока, что создает благоприятные условия для адгезии в кости циркулирующих опухолевых клеток и их колонизации. Тем не менее представляется затруднительным объяснить высокую частоту поражения костей при РМЖ только этим феноменом. Например, на почки приходится до 25%