

Супрессия функции яичников: насколько она необходима у пременопаузальных пациенток, страдающих операбельным гормоночувствительным раком молочной железы?

П. В. Копосов

ЗАО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;
ЧУ ДПО «Медицинская школа ЕМС»; Россия, 119027, Москва, ул. Октябрьская, 3А

Контакты: Павел Валентинович Копосов rkoposov@emctmos.ru

Общепринятым методом адъювантной гормонотерапии у пременопаузальных пациенток, страдающих рецептор-положительным раком молочной железы, является применение тамоксифена. Клинические исследования, демонстрирующие преимущества супрессии функции яичников в адъювантном лечении, имели неоднозначную трактовку. Эмпирическое назначение овариальной супрессии для таких пациенток не имело научно обоснованных доказательств. Члены Американского общества клинических онкологов считают, что овариальная абляция или супрессия должны использоваться при адъювантной гормонотерапии только в определенных случаях. Необратимая абляция функции яичников может улучшить показатели времени до наступления рецидива, вместе с тем ухудшая качество жизни пациенток. Необратимая потеря фертильности пациентками, перенесшими рак молочной железы, может стать ведущим психотравмирующим фактором для них. Аменорея, индуцированная химиотерапией, как считают многие исследователи, снижает риск развития рецидива заболевания. В статье обсуждаются вопросы применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с тамоксифеном и ингибиторами ароматазы при адъювантной гормонотерапии раннего рака молочной железы. При рассмотрении вопроса о необходимости овариальной супрессии при адъювантной гормонотерапии именно обратимая супрессия функции яичников должна стать стандартом лечения пременопаузальных пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная гормонотерапия, гозерелин, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы, организация онкологической помощи, сохранение фертильности, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, Панель экспертов St. Gallen, тамоксифен

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-35-42

Ovarian function suppression: To what extent is it necessary for premenopausal patients with operable hormone-sensitive breast cancer?

P. V. Kopysov

European Medical Cancer Research Center; 35 Shchepkin St., Moscow, 129090, Russia;
EMC Medical School; 3A Oktyabrskaya St., Moscow, 119027, Russia

The use of tamoxifen is conventional adjuvant hormone therapy in premenopausal patients with receptor-positive breast cancer. Clinical trials demonstrating the benefits of ovarian function suppression as adjuvant treatment had an ambiguous interpretation. There is no scientific evidence favoring the empiric use of ovarian suppression for these patients. The members of the American Society of Clinical Oncology consider that ovarian ablation or suppression should be used during adjuvant hormone therapy only in certain cases. Irreversible ovarian function ablation may improve time to relapse, by simultaneously deteriorating the quality of life in patients. Irreversible fertility loss in the patients who have experienced breast cancer may become a leading stressful factor for these patients. Many investigators believe that chemotherapy-induced amenorrhea reduces the risk of recurrence. The paper discusses the usage of gonadotropin-releasing hormone agonists in combination with tamoxifen and aromatase inhibitors during adjuvant hormone therapy for early breast cancer. Whether ovarian suppression is needed during hormone therapy is considered, it is the reversible ovarian function suppression that must be standard treatment in premenopausal patients.

Key words: breast cancer, adjuvant hormone therapy, goserelin, ovarian suppression, aromatase inhibitors, organization of cancer care, preservation of fertility, gonadotropin-releasing hormone agonists, St. Gallen Expert panel, tamoxifen

Проблема назначения оптимальной гормонотерапии (ГТ) у пременопаузальных пациенток, страдающих ранним раком молочной железы (РМЖ), возникла более 50 лет назад, но так и остается нерешенной на сегодняшний день. Существуют различные подходы к решению этой проблемы:

- применение тамоксифена (ТАМ);

- супрессия функции яичников (СФЯ) путем хирургической кастрации или лучевой абляции;
- использование агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ);
- сочетание методов (например, СФЯ с применением ТАМ или СФЯ с использованием ингибиторов ароматазы (ИА)) [1].

Более того, при РМЖ ГТ часто проводится в дополнение к адъювантной химиотерапии (АХТ), которая часто рассматривается у пременопаузальных пациенток как обязательная опция. АХТ может способствовать угасанию овариальной функции, вызвав непрямой эффект — химиоиндуцированную менопаузу [1].

Рутинное использование СФЯ на фоне приема ТАМ было подвергнуто критическому осмыслению в 2011 г. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [2]. По прошествии 3 лет, в 2014 г., ежегодными рекомендациями ASCO адъювантное лечение ТАМ у молодых гормонопозитивных пациенток с РМЖ увеличено на срок до 10 лет, что вызвало неоднозначные суждения [3].

Спорность вопроса по поводу СФЯ объясняется еще и тем, что постоянно появляются работы, неоднозначно оценивающие ее применение при РМЖ у молодых пациенток. Так, A.J. Tevaarwerk et al. [4] опубликовали финальные результаты III фазы исследований (E-3193, INT-0142), в которых в 1994–1997 гг. 345 пременопаузальных пациенток были рандомизированы на 2 группы: принимавшие только ТАМ и дополнительно получавшие СФЯ. Все пациентки имели гормонопозитивный профиль опухоли, у них не было поражения лимфатических узлов (ЛУ) и никто из них не получал АХТ, т. е. у всех больных был документирован ранний РМЖ. При среднем времени наблюдения 10 лет не получено статистически значимых доказательств в пользу достижения первичных точек: время до прогрессирования составило 87,9 % против 89,7 % ($p = 0,62$), а общая выживаемость (ОВ) — 95,2 % против 97,6 % ($p = 0,67$).

Можно ли сделать вывод о неоднозначной эффективности СФЯ у пременопаузальных пациенток с ранним РМЖ по исследованию, в которое вместо запланированных 1600 пациенток были включены только 345, а первичные точки так и не были достигнуты? Наверное, нет, даже несмотря на то, что в литературе имеются ссылки на это. Между тем оценка вторичных точек исследования показала преимущество использования только ТАМ перед его применением в сочетании с СФЯ по улучшенным показателям качества жизни и отсутствию симптомов менопаузы. Этот аспект является немаловажным в оценке эффективности профилактического лечения.

Ценность этого небольшого исследования состоит еще и в том, что 5-летняя ОВ молодых пациенток (до 50 лет) с гормонопозитивным ранним РМЖ, которым не применялась АХТ, а использовалась только ГТ, достигла 95 % и выше [5].

После нескольких десятилетий волюнтаристского подхода к применению необратимой хирургической и временной (медикаментозной) кастрации премено-

паузальных пациенток в 2015 г. решены все вопросы, касающиеся применения этих методов в адъювантном лечении РМЖ.

Существует и другая неоднозначная проблема — использование ИА при применении обратимой СФЯ. Эмпирическое назначение в прежние годы обратимой овариальной абляции в сочетании с ИА получило свое научное обоснование лишь в 2014–2015 гг. Ответы на эти вопросы обобщены в 3 крупнейших исследованиях:

- ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12);
- SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial);
- TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial).

Очень важным аспектом понимания СФЯ является необходимость правильно осмыслить и принять те исследования, которые посвящены пролонгированному до 10 лет адъювантному применению ТАМ при раннем РМЖ у пациенток в пременопаузе, — исследования ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) и aTTom (Adjuvant Tamoxifen — to Offer More?) [6, 7]. Комбинированный анализ этих 2 исследований показал увеличение времени до прогрессирования и снижение риска смерти у пациенток, радикально пролеченных по поводу гормонопозитивного РМЖ и получавших ТАМ в течение 10 лет, по сравнению с 5-летним лечением.

Нельзя оставить без внимания еще 1 крупное плацебо-контролируемое исследование — NCIC Clinical Trials group MA.17, посвященное применению летрозолола после 5-летнего приема ТАМ у женщин, которые на момент начала ГТ были пременопаузальными, а к концу приема препарата стали постменопаузальными [8]. В этом исследовании показана важная роль увеличения продолжительности адъювантной ГТ летрозололом после 5 лет приема ТАМ.

Итак, в 2003 г. Международная группа по исследованиям РМЖ (IBCSG) инициировала 2 крупномасштабных международных исследования III фазы: SOFT и TEXT, включавших пременопаузальных женщин, радикально пролеченных при ранних стадиях гормонопозитивного РМЖ. В исследование SOFT включены пациентки, у которых к ТАМ добавляли овариальную супрессию. В другой группе исследовали влияние на показатели выживаемости ИА эксеместана в сочетании с СФЯ. В данном обзоре литературы мы описываем впечатления от исследования SOFT [9].

В исследовании SOFT 3066 пременопаузальных пациенток, страдающих ранним гормонопозитивным РМЖ, случайным образом распределялись в 3 группы: 1-я группа — пациентки получали только ТАМ в дозе 20 мг в день; 2-я группа — ТАМ в дозе 20 мг + СФЯ; 3-я группа — эксеместан (Aromasin, Pfizer) в дозе 25 мг в день + СФЯ. Лечение продолжалось в течение 5 лет после рандомизации. Хирургическое лечение прово-

дилось в объеме мастэктомии с опциональной радиотерапией или органосохраняющего лечения с последующей лучевой терапией. Предусматривалась обязательная аксиллярная лимфодиссекция либо биопсия сторожевого ЛУ. Пациентки, которым не проводилась химиотерапия, были рандомизированы в течение 12 нед после операции. Женщины, которым проводили химиотерапию до рандомизации и они оставались пременопаузальными, включались в исследование в течение 8 нед после завершения химиотерапии. Не допускалось применение ГТ до рандомизации.

Овариальная супрессия была различной: аналог ЛГРГ, двусторонняя овариэктомия, двусторонняя радиационная абляция. Пациентки, получившие аналог ЛГРГ, опционно могли быть впоследствии подвергнуты двусторонней овариэктомии или облучению яичников. Рандомизация осуществлялась исследовательской группой IBCSG, а стратификация была проведена по критерию «химиотерапия: да/нет», статусу поражения ЛУ, инициальному способу овариальной супрессии. Обследование пациенток и регистрация побочных эффектов определяли общепринятые подходы. Первичная точка исследования была определена как выживаемость без признаков злокачественного заболевания со дня рандомизации до наступления одного из следующих событий: рецидив инвазивного РМЖ (местный, региональный или отдаленный), инвазивный рак противоположной молочной железы, второй инвазивный рак (не РМЖ), смерть без признаков прогрессирования или второе злокачественное заболевание. Вторичными точками стали: время от прогрессирования до рецидива инвазивного рака (местного, регионального или отдаленного) или инвазивного рака противоположной молочной железы, время от рандомизации до отдаленных метастазов, ОВ, определяемая как время от рандомизации до смерти от любых причин.

Дизайн исследования допускал сопоставление групп пациенток, имевших пременопаузальный статус, которым была завершена АХТ или неoadъювантная химиотерапия. Дополнительно к ним в исследование включены те пациентки, которым химиотерапия не проводилась вовсе в соответствии с низким риском рецидива заболевания, а также те, для которых применение только ТАМ было приемлемой опцией лечения. Критериями включения были: документированный пременопаузальный статус, оперированный РМЖ, более 10 % опухолевых клеток которого экспрессировали рецепторы эстрогенов или прогестерона.

С декабря 2003 по январь 2011 г. рандомизированы 1021 пременопаузальная пациентка в группу ТАМ, 1024 – ТАМ + СФЯ, 1021 – эксеместан + СФЯ. За вычетом не вошедших в исследование пациенток 2033 больные были включены в исследовательскую популяцию сравнения ТАМ против ТАМ + СФЯ. Средний

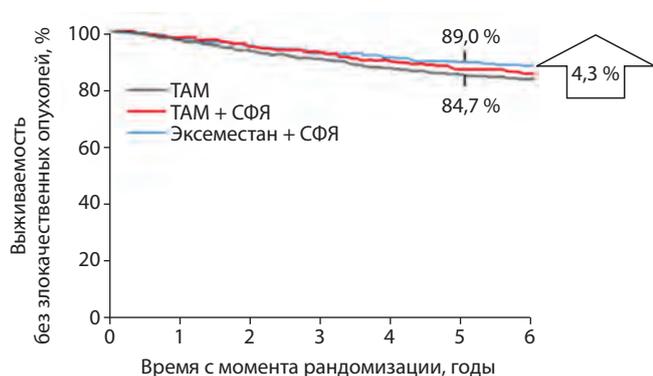
возраст пациенток составил 43 года. Не получили предшествующую химиотерапию 46,7 % пациенток, 53,3 % получили ее до рандомизации и остались пременопаузальными. Пациентки с пораженными ЛУ составили 34,9 %.

Оригинальный статистический анализ исследования SOFT сравнивали по выживаемости без злокачественных опухолей в 3 группах [9]. Дизайн предусматривал включение преимущественно пременопаузальных пациенток, в том числе очень молодых, которые оставались пременопаузальными после химиотерапии и имели вероятность прожить без рецидива в течение 5 лет (более 67 %) при лечении ТАМ (по данным, полученным для больных младше 35 лет на основании ранее проведенных исследований) [9]. В 2011 г. в протокол исследования были внесены дополнения, в соответствии с которыми основной целью исследования стала проверка гипотезы о преимуществе СФЯ + ТАМ по сравнению с монотерапией ТАМ [9]. Было подсчитано, что, если в исследовании будет зарегистрировано 186 событий, включающих рецидив, второй инвазивный рак или смерть, в 2 группах при медиане наблюдения 5 лет, мощность исследования составит по крайней мере 90, 69 и 52 % в выявлении статистически значимого снижения риска и 33,5, 30 и 25 % соответственно при двусторонней вероятности ошибки 1-го рода 0,05. Сравнение группы эксеместан + СФЯ с группой только ТАМ стало вторичной целью, а сравнение группы ТАМ + СФЯ с группой эксеместан + СФЯ было проведено в совместном анализе с исследованием TEXT [10].

Исследование TEXT предусматривало адъювантный прием эксеместана с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ) или ТАМ с аГРГ у женщин с ранним РМЖ, получивших радикальное лечение. При этом АХТ могла опционно включаться в адъювантное лечение при наличии показаний. Если АХТ не назначалась, старт приема ТАМ наступал в течение 6–8 нед после первой инъекции аГРГ. Отбор пациенток проводился методом блочной рандомизации по следующим стратификационным критериям: применение АХТ (да/нет), статус поражения ЛУ. В рандомизации приняли участие 2672 пациентки [10].

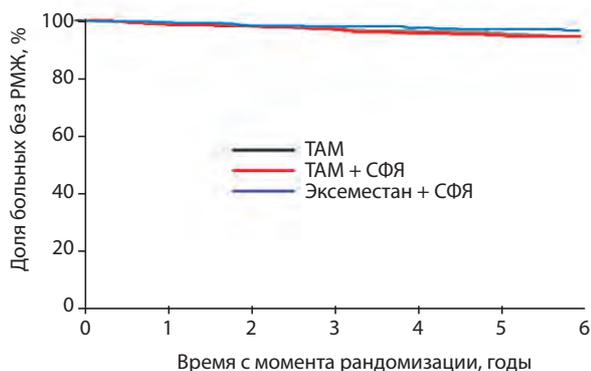
Всего в комбинированный анализ включены 2359 пациенток в группе эксеместан + СФЯ, 2358 – в группе ТАМ + СФЯ, 1021 – в группе только ТАМ (исследование SOFT).

Результаты исследования SOFT показали, что при анализе всех рандомизированных пациенток, у которых к ТАМ была добавлена СФЯ, не наблюдалось существенного преимущества в выживаемости без злокачественных новообразований (рис. 1) [11]. Однако в исследовании был запланирован анализ 2 подгрупп, при проведении которого выяснились очень любопытные факты.



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	Относительный риск (ОР)	95 % доверительный интервал (ДИ)
TAM	1018	160	84,7		
TAM + СФЯ	1015	139	86,6	0,83	0,66–1,04
Эксеместан + СФЯ	1014	113	89,0	0,68	0,53–0,86

Рис. 1. Пятилетняя выживаемость без злокачественных опухолей в общей популяции исследования SOFT выше на 4,3 % при добавлении СФЯ к TAM (различия статистически незначимы)



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	ОР	95 % ДИ
TAM	476	24	95,8		
TAM + СФЯ	473	23	95,1	0,95	0,54–1,69
Эксеместан + СФЯ	470	14	97,1	0,59	0,31–1,14

Рис. 2. Пациентки, не получавшие химиотерапию (47 %): добавление овариальной супрессии не влияло на долю больных РМЖ

Первая когорта включала 949 пременопаузальных пациенток, для которых приемлемым лечением было назначение только адъювантной ГТ без АХТ. Эти пациентки были преимущественно старше 40 лет, имели небольшие по размеру опухоли без поражения ЛУ (т.е. низкого или промежуточного риска) и отличные результаты при применении только TAM при медиане наблюдения 67 мес. Результаты в данной когорте на сегодня не позволяют сделать выводы относительно эффективности добавления СФЯ к TAM, так как в связи

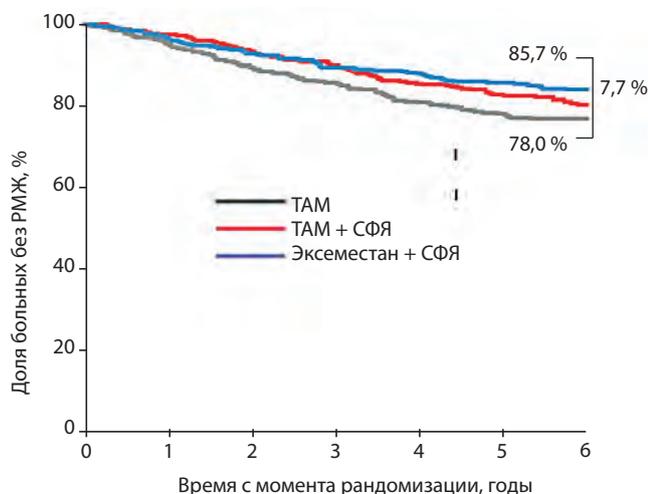
Таблица 1. Группы пациенток в исследовании SOFT [10]

Характеристика	Без ХТ (47 %; n = 949)	После ХТ (53 %; n = 1084)	Все пациентки
Медиана возраста, годы	46	40	43
N+, %	9	57	35
Опухоль > 2 см, %	14	47	32
Степень дифференцировки 1, %	41	14	27
Степень дифференцировки 3, %	7	35	22
HER-2-положительный, %	4	18	12
Медиана времени с момента операции, мес	1,8	8,0	3,2

с отличным прогнозом при применении одного TAM число произошедших событий (рецидивов, рака второй молочной железы, других злокачественных опухолей и смертей) оказалось слишком мало (рис. 2). Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение.

Вторая когорта включала 1084 пациентки, которые оставались пременопаузальными после завершения АХТ (имели пременопаузальные значения сывороточного эстрадиола). Эти пациентки получили АХТ, так как имели более высокий, чем в первой когорте, риск рецидива (табл. 1, рис. 3) [10, 11]. Также для этой подгруппы был характерен более молодой возраст (медиана возраста – 40 лет) [12]. При медиане наблюдения 67 мес количество событий в этой когорте было достаточным, чтобы сделать вывод о том, что добавление СФЯ к адъювантной ГТ TAM значительно снижает риск рецидива (см. рис. 3).

При планировании исследования SOFT предполагали, что добавление СФЯ к TAM снизит относительный риск рецидива, второго злокачественного заболевания или смерти на 25 %, а замена TAM на эксеместан в сочетании с СФЯ снизит относительный риск указанных событий еще на 25 %. После учета ковариат в модели Кокса снижение относительного риска смерти, рецидива или второго инвазивного рака в исследовании SOFT составило 22 % при добавлении к TAM СФЯ ($p = 0,03$), а при применении СФЯ с эксеместаном относительный риск был еще на 25 % ниже. Как и ожидалось, быстрых результатов в этих 2 исследованиях достичь не удалось. Редкие события



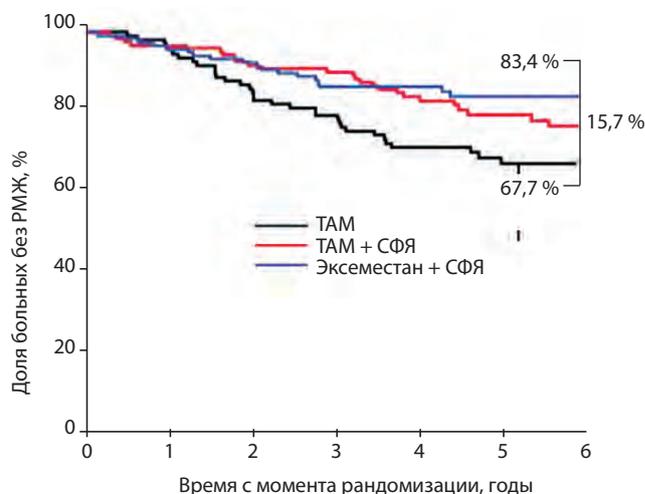
	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	ОР	95 % ДИ
ТАМ	542	116	78,0		
ТАМ + СФЯ	542	97	82,5	0,78	0,60–1,02
Эксеместан + СФЯ	544	80	85,7	0,65	0,49–0,87

Рис. 3. Пациентки, не получавшие химиотерапию (53 %): СФЯ с применением эксеместана увеличила долю больных без признаков, особенно РМЖ

для оценки показателей выживаемости привели к тому, что лишь спустя десятилетие стал возможен совместный анализ этих 2 исследований. При объединенном анализе исследований SOFT и TEXT было показано снижение относительного риска рецидива, второго инвазивного рака или смерти на 28 % в группе эксеместан + СФЯ по сравнению с ТАМ + СФЯ. Снижение относительного риска рецидива или рака второй молочной железы в группе эксеместан + СФЯ составило 34 % по сравнению с ТАМ + СФЯ ($p < 0,001$) [10].

Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT позволяет сделать 2 важных вывода. В общей популяции ТАМ в сочетании с СФЯ продемонстрировал снижение риска рецидива или рака второй молочной железы на 2 % в течение 5 лет в сравнении с монотерапией ТАМ. У пациенток более высокого риска (те, которым проводилась АХТ) добавление СФЯ к ТАМ снижало риск рецидива или рака второй молочной железы уже на 4,5 %, а использование режима эксеместан + СФЯ – на 7,7 % по сравнению с монотерапией ТАМ. Эти данные полностью соответствуют сравнению ТАМ и ИА у постменопаузальных пациенток [13].

Основываясь на ранее проведенных исследованиях (IBCSG and U.S. Intergroup Trials [14]), пациентки моложе 35 лет составляют группу высокого риска по сравнению с женщинами более старшего возраста. Результаты исследования SOFT показали, что добав-



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	95 % ДИ
ТАМ	112	34	67,7	57,3–76,0
ТАМ + СФЯ	121	27	78,9	69,8–85,5
Эксеместан + СФЯ	117	19	83,4	74,9–89,3

Рис. 4. Больные моложе 35 лет (11,5 % от всей популяции, 94 % получили химиотерапию): наибольшее снижение доли больных без РМЖ на фоне овариальной супрессии

ление СФЯ играет особенно важную роль в исходе заболевания у наиболее молодых пременопаузальных пациенток [15, 16]. Среди этой группы пациенток рецидив возникает в 1/3 случаев при приеме только ТАМ и лишь у 1/6 – при лечении эксеместаном с овариальной супрессией (рис. 4) [11]. Именно этот вывод является вторым из самых важных после проведенного комбинированного анализа исследований SOFT и TEXT.

Таким образом, были проанализированы 4690 женщин, получивших СФЯ + ТАМ или СФЯ + эксеместан. В противоположность исследованию E-3139, 42 % пациенток имели метастазы в ЛУ, 57 % получали АХТ и неоадьювантную химиотерапию. Медиана времени наблюдения составила 68 мес, а статистически значимое увеличение выживаемости без злокачественных опухолей было отмечено в группе эксеместана в сочетании с СФЯ (5-летняя выживаемость без злокачественных опухолей составила 91,1 и 87,3 % соответственно; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,60–0,85; $p < 0,001$) [17]. По аналогии с исследованием BIG (Breast International Group) 1-98 (сравнение адьювантного режима летрозолола и ТАМ у постменопаузальных пациенток), для оценки различий в ОВ требуется дальнейшее наблюдение [10].

Третьим важным сравнительным исследованием по СФЯ с использованием ТАМ или ИА стало исследование ABCSG-12. Дизайном исследования было предусмотрено сравнение ТАМ с применением гозере-

Таблица 2. Ключевые результаты последних исследований комбинированной ГТ у пременопаузальных пациенток с гормонопозитивным ранним РМЖ [20]

Исследование	Пациенты, n	Медиана наблюдения	Время без прогрессирования	ОВ
E-3193	345 (100 % ЛУ(-), без АХТ)	9,9 года	87,9 % (ТАМ) против 89,7 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,17; 95 % ДИ 0,64–2,12; $p = 0,62$	95,2 % (ТАМ) против 97,6 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,19; 95 % ДИ 0,53–2,65; $p = 0,67$
ABCSG-12	1803 (70 % ЛУ(-), 5 % АХТ)	62 мес	97 событий (анастрозол + СФЯ) против 89 событий (ТАМ + СФЯ), ОР 1,08; 95 % ДИ 0,81–1,44; $p = 0,591$	48 смертей (анастрозол + СФЯ) против 27 смертей (ТАМ + СФЯ), ОР 1,63; 95 % ДИ 1,05–2,52; $p = 0,03$
SOFT + TEXT (совместный анализ)	4690 (58 % ЛУ(-), 57 % АХТ)	68 мес	91,1 % (эксеместан + СФЯ) против 87,3 % (ТАМ + СФЯ), ОР 0,72; 95 % ДИ 0,60–0,85; $p < 0,001$	95,9 % (эксеместан + СФЯ) против 96,9 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,14; 95 % ДИ 0,86–1,151; $p = 0,37$

Таблица 3. Доля больных с заранее определенными нежелательными явлениями [21]

Нежелательные явления (согласно СТСАЕ 3.0)	ТАМ + СФЯ (n = 1005)		ТАМ (n = 1006)	
	I–IV степени	III–IV степени	I–IV степени	III–IV степени
Приливы	93	13	80	8
Потливость	62	–	48	–
Снижение либидо	47	–	42	–
Сухость влагалища	50	–	42	–
Депрессия	52	4	47	4
Бессонница	57	5	46	3
Костно-мышечные симптомы	75	5	69	6
Остеопороз (%; T < 2,5)	20 (6)	0,3	12 (3)	0,1
Артериальная гипертензия	23	7	17	5
Сахарный диабет	3	1	2	0,3
Гипергликемия	5	1	2	0,1
Любые III–IV степени	–	31	–	24

лина или анастрозола и гозерелина с или без адъювантным назначением золедроновой кислоты у пременопаузальных пациенток, страдающих гормонопозитивным РМЖ. Неoadъювантную химиотерапию получали 5 % пациенток, у 30 % были поражены ЛУ. Особенность исследования заключалась в том, что в нем было запрещено проведение АХТ. Исходы заболевания были также превосходны: 96 % больных были живы при среднем времени наблюдения 62 мес [18]. Однако результаты в группах ТАМ и анастрозола заметно отличаются от результатов исследований SOFT и TEXT.

Выживаемость без злокачественных опухолей оказалась идентичной в обеих группах сравнения, а риск смерти – на 39 % ниже при применении комбинации гозерелин + ТАМ по сравнению с комбинацией гозерелин + анастрозол (ОР 1,63; 95 % ДИ 1,05–2,52; $p = 0,03$).

Это исследование примечательно еще одним любопытным открытием: вторичный анализ прояснил значение роли ожирения как потенциального фактора резистентности к ИА. В исследовании ABCSG-12 пациенты, которым назначалась комбинация ИА + го-

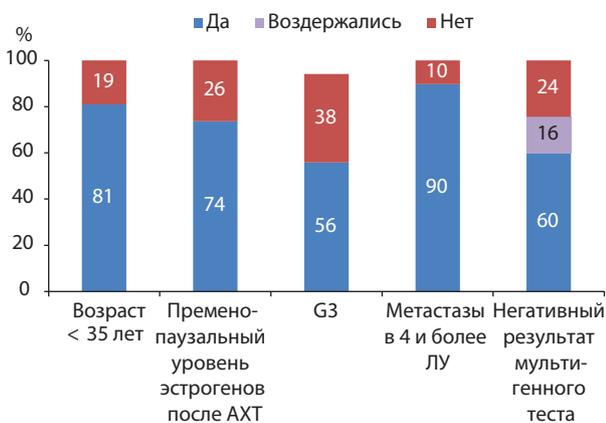


Рис. 5. St. Gallen–2015: большинство экспертов сочли основными факторами, требующими добавления СФЯ, метастазы в 4 и более регионарных ЛУ, возраст < 35 лет и пременопаузальный уровень эстрогенов после АХТ

зерелин, имели почти 50 % повышение риска рецидива и 3-кратное повышение риска смерти [19] по сравнению с комбинацией ТАМ + гозерелин в случаях увеличенного индекса массы тела до начала ГТ.

Таким образом, возможными причинами несоответствия в результатах исследований TEXT и SOFT (преимущества ИА + СФЯ), с одной стороны, и ABCSG-12 (преимущества ТАМ + СФЯ), с другой, могут быть различия в степени ожирения наблюдаемых пациенток (в исследованиях TEXT и SOFT могло быть меньше пациенток с ожирением), в прогнозе (в исследованиях TEXT и SOFT было допустимо включение больных после АХТ) и другие факторы.

Обобщая данные, опубликованные в исследованиях E-3193, SOFT, TEXT и ABCSG-12, можно сказать о высокой эффективности комбинированной эндокринотерапии у пременопаузальных и гормонопозитивных пациенток (табл. 2) [20]. Лишь в некоторых случаях пременопаузальные пациентки, страдающие РМЖ, требуют назначения только ТАМ. При плани-

ровании адъювантной ГТ следует учитывать, что пролонгированная до 10 лет ГТ имеет преимущества по сравнению с 5-летним лечением. Между тем анализ исследований TEXT и SOFT показал, что комбинированная ГТ с СФЯ в течение 5 лет более эффективна в группе эксеместана, чем в группе ТАМ, особенно у пациенток молодого возраста [10].

Комбинация эксеместан + обратимая СФЯ будет также полезна тем пациенткам, которым назначение ТАМ противопоказано, или если имеются признаки его плохой переносимости.

Успех использования СФЯ должен соотноситься с побочными эффектами. Добавление овариальной супрессии сочетается прежде всего с менопаузальными симптомами, депрессией, артериальной гипертензией, диабетом, остеопорозом. При комбинировании эксеместана с СФЯ скелетно-мышечные нарушения, сухость влагалища, остеопения наблюдаются чаще, чем при комбинировании СФЯ с ТАМ (табл. 3) [10, 21].

Панель экспертов St. Gallen в 2015 г., проанализировав последние исследования по адъювантной ГТ у пременопаузальных пациенток (рис. 5) [22], большинством голосов назвала следующие факторы, требующие добавления овариальной супрессии:

- метастазы в 4 и более регионарных ЛУ;
- возраст < 35 лет;
- пременопаузальный уровень эстрогенов после АХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что добавление СФЯ к ТАМ не приводит к успеху у всей популяции пременопаузальных пациенток. Тем не менее когорта женщин, которые имеют повышенный риск развития рецидива, получают АХТ и сохраняют пременопаузальный уровень эстрадиола, несмотря на химиотерапию, должны получить шанс при овариальной супрессии наряду с ГТ. Остается открытым вопрос выбора между ИА и ТАМ в качестве комбинации с СФЯ, что требует дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23:209–20.
2. Griggs J.J., Somerfield M.R., 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. *J Clin Oncol* 2011;29:3939–42.
3. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255–69.
4. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948–58.
5. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673–82.
6. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–16.
7. Gray R.G. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at years in 6.953 women with

- early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):6s.
8. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24:355–61.
9. Regan M.M., Pagani O., Fleming G.F. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast* 2013;22:1094–100.
10. Pagani O., Regan M.M., Wälley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
11. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 9–13, 2014. Abstr S3-08.
12. Regan M.M., Pagani O., Wälley B. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008;19:1231–41.
13. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509–18.
14. Aebi S., Gelber S., Castiglione-Gertsch M. et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869–74.
15. Goldhirsch A., Gelber R.D., Yothers G. et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44–51.
16. 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;101:341–9.
17. Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8.
18. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631–41.
19. Pfeiler G., Königsberg R., Fesl C. et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2653–9.
20. Jankowitz R., Puhalla S., Davidson N.E. Should we embrace or ablate our Urge to (ovarian) suppress? *J Clin Oncol* 2014;32:3920–2.
21. Bernhard J., Luo W., Ribi K. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl):19s.
22. Consensus 14th St. Gallen Breast Cancer Conference 2015 Voting Results. http://www.oncoconferences.ch/mm/%5Cmm001/SG-BCC_2015_Vienna__Consensus_Voting_Results_Answers_in_-.pdf.