

Современные взгляды на роль овариальной супрессии в лечении пациенток с гормонозависимым раком молочной железы: новости SABCS-2017

А.А. Божок

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;
кафедра реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Алла Александровна Божок allabozhok@mail.ru

Интерес к адъювантной эндокринотерапии в лечении женщин с раком молочной железы не угасает на протяжении многих лет. В последние десятилетия все больше внимания стало уделяться роли овариальной супрессии. Последние публикации и данные международных конгрессов подтверждают необходимость назначения преимущественно медикаментозной овариальной супрессии женщинам с диагнозом рака молочной железы, сохранившим менструальную функцию, не только в качестве терапии, но и для сохранения фертильности.

Ключевые слова: адъювантная эндокринотерапия, овариальная супрессия, тамоксифен, экземестан, трипторелин

Для цитирования: Божок А.А. Современные взгляды на роль овариальной супрессии в лечении пациенток с гормонозависимым раком молочной железы: новости SABCS-2017. Опухоли женской репродуктивной системы 2018; 14(1):47–51.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-47-51

Modern views on the role of ovarian suppression in the treatment of patients with hormone-dependent breast cancer: SABCS-2017 news

A.A. Bozhok

Saint Petersburg Clinical Research-Practical Center for Specialized Medical (Oncology) Cares;
68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

Department of reconstructive and plastic surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;
2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Interest in adjuvant endocrine therapy in the treatment of women with breast cancer does not fade for many years. In recent decades, more and more attention has been paid to the role of ovarian suppression. Recent publications and data from international congresses confirm the necessity of prescribing predominantly medicamentous ovarian suppression to women with breast cancer and preserved menstrual function not only as a therapy but also for fertility preservation.

Key words: adjuvant endocrine therapy, ovarian function suppression, tamoxifen, exemestane, triptorelin

For citation: Bozhok A.A. Modern views on the role of ovarian suppression in the treatment of patients with hormone-dependent breast cancer: SABCS-2017 news. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018; 14(1):47–51.

История адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ) насчитывает чуть более 120 лет с момента, когда Т. Beatson в 1896 г. впервые сообщил о регрессе опухоли у нескольких пациенток после овариэктомии [1]. Именно с этого сообщения появилось понимание роли эндокринной системы в патогенезе РМЖ и возможности воздействия через нее на течение заболевания. Особенно бурное развитие эндокринотерапии РМЖ наблюдается в течение последних 30 лет.

В 1980-е годы Оксфордской группой EBCSG, возглавляемой R. Peto, был организован беспре-

цедентный по своему масштабу сбор информации об эффективности различных видов адъювантной терапии РМЖ. Эффективность адъювантной терапии тамоксифеном оценивали по результатам 55 клинических исследований, в которые было включено >37 000 больных РМЖ. Результаты этого наиболее полного и подробного метаанализа были опубликованы в 1998 г. Именно в этой работе было убедительно показано, что тамоксифен одинаково эффективен в качестве адъювантной терапии у женщин различных возрастных категорий при условии наличия в опухоли

рецепторов к стероидным гормонам (в частности, эстрогеновых рецепторов (ЭР)) [2]. Метаанализ продемонстрировал, что при 5-летнем приеме тамоксифена у женщин моложе 50 лет наблюдается снижение относительного риска (ОР) рецидива заболевания на 45 %, а ОР смерти – на 32 %, что существенно не отличается от результатов лечения у женщин старшего возраста. Также было показано, что у больных с ЭР-положительными опухолями, получавших адъювантную химиотерапию (ХТ), прием тамоксифена улучшал результаты лечения: наблюдалось дополнительное снижение ОР рецидива на 22 % и ОР смерти на 16 %. Результаты опубликованного позднее крупного кооперированного исследования IBCSGT 13-93 [3] совпали с этим выводом: у больных с ЭР-положительными опухолями при приеме тамоксифена наблюдалось снижение ОР рецидива на 41 %.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования INT 0101 [4], целью которого было прямое сравнение эффективности различных видов адъювантного лечения – ХТ, ХТ с дальнейшей овариальной супрессией (ОС) и ХТ с дальнейшей ОС в сочетании с тамоксифеном – у женщин в менопаузе, имеющих ЭР-положительные опухоли с метастазами в лимфатических узлах. При оценке результатов лечения 1503 больных и сроке наблюдения 9,6 года не было показано преимуществ добавления ОС, тамоксифен достоверно снижал ОР рецидива на 26 % по сравнению с группой «ХТ + ОС», но различия в показателях общей выживаемости (ОВ) не достигали достоверного уровня. Важным наблюдением исследования была более высокая эффективность ОС у женщин моложе 40 лет, у которых значительно реже отмечалась индуцированная ХТ аменорея. Интересно, что в исследовании не формировалась группа «ХТ + тамоксифен», так как оно началось до публикации результатов метаанализа EBCTCG и эффективность тамоксифена в менопаузе еще не была доказана. Авторы исследования сделали вывод о бесспорной эффективности применения тамоксифена после адъювантной ХТ у женщин в менопаузе, имеющих ЭР-положительные опухоли, а также о необходимости дальнейшего пристального изучения роли и места ОС у этой группы больных.

Следующим большим шагом в изучении эндокринотерапии РМЖ у женщин в менопаузе была публикация результатов метаанализа Early Breast Cancer Overview Group в 2007 г., в котором оценивали роль ОС как самостоятельного вида лечения, а также в комбинации с ХТ и/или тамоксифеном [5]. Обработаны данные 16 исследований, в которые вошло 11 906 больных. Результаты практически совпали с выводами INT 0101: показана высокая эффективность ОС после ХТ у женщин моложе 40 лет.

В 2003 г. группа IBCSG инициировала несколько исследований, задачей которых было определение

места и роли ОС у больных ЭР-положительным РМЖ в менопаузе, а дизайн учитывал основные выводы работ, проведенных ранее. К этому моменту также были получены доказательства более высокой эффективности ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе [6].

Исследование SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) было посвящено изучению эффективности ОС в сочетании с тамоксифеном или экземестаном по сравнению с одним тамоксифеном у женщин с сохраненной овариальной функцией, в том числе после завершения адъювантной ХТ. В исследование вошли больные, получившие адекватное местное лечение по поводу РМЖ, с имеющими ЭР и/или рецепторы к прогестерону (ПР) опухолями и менопаузальным уровнем эстрадиола в течение 8 мес после завершения ХТ (в течение этого времени пациентки могли получать тамоксифен, но не медикаментозную ОС) или в течение 12 нед после операции, если ХТ не назначалась. Дизайн исследования предусматривал 3 варианта 5-летней терапии, назначаемой путем рандомизации, после завершения местного и ХТ-лечения: 1) тамоксифен; 2) тамоксифен + ОС; 3) экземестан + ОС. Для подавления функции яичников использовали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) трипто-релин, вводимый 1 раз в 4 нед; разрешалась также хирургическая или лучевая кастрация [7].

В исследовании TEXT (Tamoxifen and Exemestan Trial) включали также больных в менопаузе с ЭР-и/или ПР-положительным РМЖ. В этом исследовании был поставлен другой вопрос: имеет ли в данном случае комбинация ОС + экземестан преимущество по сравнению с комбинацией ОС + тамоксифен, как это наблюдается у больных в менопаузе. ОС проводили всем пациенткам, причем не позднее чем через 12 нед после операции. Иное лечение до момента рандомизации не разрешалось. Если планировалась ХТ, ее начинали одновременно с ОС, а применение тамоксифена или экземестана откладывали до ее завершения. Если ХТ не планировалась, прием тамоксифена или экземестана начинали через 6–8 нед после начала ОС согласно рандомизации. Таким образом, были сформированы 2 группы: «ОС + тамоксифен» и «ОС + экземестан». Дизайн исследования предусматривал возможность объединенного анализа для оценки эффективности применения тамоксифена и экземестана в сочетании с ОС, что, безусловно, увеличило его информативность.

Основным критерием эффективности лечения в обоих исследованиях была избрана безрецидивная выживаемость (БРВ) [8].

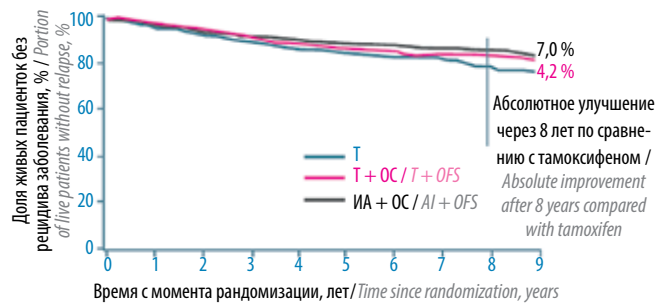
Набор в исследования продолжался с 2003 по 2011 г., в результате в SOFT было включено 3066 больных, в TEXT – 2672 [7, 8]. Надо сказать, что в ходе исследований возникли определенные затруднения

и вскрылись просчеты в дизайне, который был слишком оптимистичным и давал основания для ожидания более быстрых и значимых результатов. В статистический план были внесены изменения, согласно которым первый анализ результатов должен был быть проведен в 2014 г., последующие анализы по мере увеличения срока наблюдения должны были усиливать значимость полученных результатов.

Первый анализ в исследовании SOFT был проведен при достижении среднего периода наблюдения 67 мес [9]. При сравнении показателей 5-летней БРВ между группами, получавшими тамоксифен и ОС + тамоксифен, достоверных различий получено не было (84,7 % против 86,6 % соответственно), но у больных с высоким риском рецидива, которым была показана адъювантная ХТ и которые оставались в пременопаузе после ее завершения (53 % включенных в исследование пациенток), добавление в схему лечения ОС улучшало отдаленные результаты.

На SABCS-2017 (The San Antonio Breast Cancer Symposium 2017) были сообщены результаты последнего анализа, проведенного при достижении среднего периода наблюдения 8 лет [10]. При увеличении срока наблюдения зарегистрировано достоверное увеличение БРВ в группе «тамоксифен + ОС» по сравнению с группой тамоксифена с 78,9 до 83,2 % (снижение ОР рецидива на 24 %, абсолютное увеличение 8-летней БРВ на 4,3 %) независимо от проведения ХТ. У больных, получавших адъювантную ХТ, эффект от добавления ОС был выражен несколько больше: отмечено увеличение БРВ на 5,3 % по сравнению с 3,2 % в группе низкого риска рецидива. В группе «экземестан + ОС» при сравнении с группой тамоксифена наблюдались дальнейшее увеличение 8-летней БРВ до 85,9 % и снижение ОР рецидива на 35 %, причем также независимо от проведения ХТ (рис. 1). ОВ в группе «тамоксифен + ОС» была наиболее высокой и составила 93,3 % против 91,5 % в группе пациентов, получавших только тамоксифен ($p < 0,05$), отмечено снижение ОР смерти на 33 %. Примечательно, что 201 из 205 смертей зарегистрирована все же у больных, получавших адъювантную ХТ. В группе «экземестан + ОС» изменение ОВ не достигло статически достоверного уровня (рис. 1).

В группе больных после ОС достоверно чаще наблюдались специфические побочные явления III–IV степени выраженности: 32 % против 25 % в группе пациенток, получавших тамоксифен. Примерно одинаковое число больных в группах преждевременно прекратили прием тамоксифена: 19 и 22 % соответственно. Терапию трипторелином досрочно прекратили 23 % пациенток в группе «тамоксифен + ОС» и 21 % пациенток в группе «экземестан + ОС». Прием экземестана раньше запланированного срока прекратили 28 % больных [10].



Группа / Group	Число пациенток / Number of patients	Число событий / Number of developments	8-летний показатель, % / 8-year value, %	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)
T	1018	208	78,9	—
T + OC / T + OFS	1015	167	83,2	0,76 (0,62–0,93) $p = 0,009$
IA + OC / AI + OFS	1014	143	85,9	0,65 (0,53–0,81)

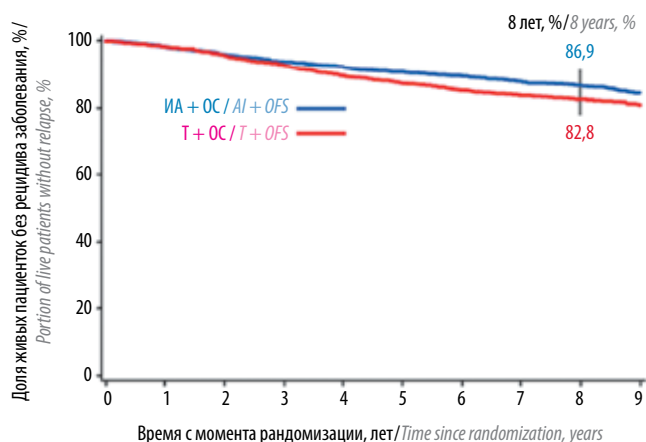
Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациенток в исследовании SOFT (G. Fleming и соавт., 2017) [10]. T – тамоксифен, IA – ингибитор ароматазы (экземестан), ОС – оваральная супрессия

Fig. 1. Relpase-free survival in patients in the SOFT study (G. Fleming et al., 2017) [10]. T – tamoxifen, AI – aromatase inhibitor (exemestane), OFS – ovarian function suppression

Отдельное сообщение на SABCS-2017 было посвящено сравнительному анализу эффективности схем «ОС + тамоксифен» и «ОС + экземестан» на основании объединенных данных исследований SOFT и TEXT [11]. Ранее при 5-летнем наблюдении было отмечено достоверное снижение ОР рецидива на 28 % при применении экземестана, показатели ОВ не различались [8]. При 9-летнем наблюдении подтверждены достоверные различия в показателях БРВ: 82,8 % против 86,8 % в пользу экземестана, снижение ОР рецидива составило 23 % (рис. 2). Показатели ОВ превысили 93 % в обеих группах и существенно не различались [12].

В ходе обсуждения на SABCS-2017 был затронут и вопрос нежелательных явлений. По данным объединенного анализа примерно у 30 % больных после ОС наблюдались побочные явления III–IV степени выраженности. Наиболее часто регистрировались приливы, костно-мышечные боли, артериальная гипертензия. Около 15 % больных полностью прекратили назначенное лечение преждевременно. Назначенную пероральную эндокринотерапию чаще прекращали пациентки, принимавшие экземестан: 25 % против 19 % в группе «тамоксифен + ОС»; терапия трипторелином прекращалась раньше срока с одинаковой частотой в обеих группах. Результатом обсуждения стало заключение о том, что в выборе варианта терапии следует руководствоваться не только потенциальной эффективностью, но и профилем безопасности каждого из вариантов лечения [12].

В последнее время по мере возрастания значимости сохранения качества жизни у больных, получающих



Группа / Group	Число пациенток / Number of patients	Число событий / Number of developments	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
IA + OC / AI + OFS	2346	318	0,77 (0,67–0,90)	0,0006
T + OC / T + OFS	2344	402	–	–

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в группах «экземестан + овариальная супрессия» и «тамоксифен + овариальная супрессия» (P. Francis и соавт., 2017) [11]. T – тамоксифен, IA – ингибитор ароматазы (экземестан), OC – овариальная супрессия

Fig. 2. Relapse-free survival in groups “exemestane + ovarian function suppression” and “tamoxifen + ovarian function suppression” (P. Francis et al., 2017) [11]. T – tamoxifen, IA – aromatase inhibitor (exemestane), OFS – ovarian function suppression

лечение по поводу РМЖ, все больше внимания уделяется возможностям сохранения репродуктивного потенциала у молодых женщин. В связи с этим был про-

веден ряд исследований, посвященных возможности использования аГнРГ с целью предотвращения преждевременной менопаузы, индуцированной ХТ. На SABCS-2017 М. Lambertini сообщил данные мета-анализа результатов 5 рандомизированных исследований, включавших 873 больных репродуктивного возраста, 50 % из которых во время ХТ получали аГнРГ [13]. Преждевременное выключение функции яичников наблюдалось у 14,1 % пациенток, получавших аГнРГ, по сравнению с 30,9 % в контрольной группе; отмечено снижение риска наступления преждевременной менопаузы на 62 %. У 37 больных в группе получавших аГнРГ после завершения лечения была как минимум 1 беременность, в то время как в контрольной группе – лишь у 20 больных. По мнению М. Lambertini, это позволяет сделать вывод о том, что применение аГнРГ во время адъювантной ХТ в пременопаузе является не только стратегией сохранения функции яичников, но и способом повышения фертильности. Важно подчеркнуть, что между группами не отмечено различий в показателях БРВ и ОВ, что доказывает безопасность применения аГнРГ во время ХТ. Таким образом, исследование обеспечивает уровень доказательности IA эффективности и безопасности применения аГнРГ у женщин в пременопаузе с целью сохранения фертильности.

Результаты исследований, представленные на SABCS-2017, с наивысшим уровнем доказательности дают основания утверждать, что назначение аГнРГ в качестве средства овариальной супрессии не только повышает эффективность терапии, но и способствует сохранению овариального резерва у молодых пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beatson G., Edin M. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment of illustrative cases. *Lancet* 1896;148(3803):162–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)72384-7.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998;351(9114):1451–67. PMID: 9605801.
3. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M., Gelber S. et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1332–41. PMID: 16505417. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0783.
4. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23(25):5973–82. PMID: 16087950. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.551.
5. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369(9574):1711–23. PMID: 17512856. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60778-8.
6. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal woman with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131–9. PMID: 12090977.
7. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436–46. PMID: 25495490. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
8. Pagani O., Regan M.M., Wally B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;37192:107–18. PMID: 24881463. DOI: 10.1056/NEJMoa1404037.
9. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
10. Fleming G., Francis P.A., Láng I. et al. Randomized comparison of adjuvant

- tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the SOFT trial. SABCS-2017. Abstr. № 844 GS4-03.
11. Francis P. on behalf of Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs. tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. SABCS-2017.
12. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs. tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. SABCS-2017. Abstr. № 844 GS4-02.
13. Lambertini M. Pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. SABCS-2017. Abstr. № 844 GS4-01.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.