

## ОСОБЫЕ ПОДХОДЫ В ГОРМОНАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Д.Н. Кравченко, А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Д.Е. Автомонов

ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием у женщин. РМЖ в молодом возрасте (до 40 лет) характеризуется негативными клинико-морфологическими и прогностическими чертами. Проведено нерандомизированное ретроспективное исследование (n=500) для изучения различных вариантов гормонотерапии РМЖ у больных молодого возраста. Показано, что выключение функции яичников в группе больных молодого возраста достоверно улучшает прогноз. Отмечается снижение показателей безрецидивной выживаемости в группе без выключения функции яичников по сравнению с любым методом выключения функции яичников, особенно в отдаленный период наблюдения (после 60 мес). Восстановление менструальной функции и отсутствие аменореи после проведенной полихимиотерапии достоверно снижет показатели безрецидивной выживаемости у больных молодого возраста.

*Ключевые слова:* рак молочной железы, молодой возраст, гормонотерапия, химиотерапия.

## SPECIAL APPROACHES TO BREAST CANCER HORMONAL THERAPY OF YOUNG PATIENTS

D.N. Kravchenko, A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, D.E. Avtomonov

Breast cancer is the most prevalent female malignancy. When diagnosed at young age (up to 40 years), negative clinical, morphological and prognostic features are noted. A non-randomized retrospective trial (n=500) was performed to evaluate different scenarios of breast cancer hormone therapy in young patients. Ovarian suppression in young patients is shown to statistically improve prognosis. Disease-free survival rate values are observed to decrease in patients without ovarian suppression in comparison with any type of ovarian suppression, especially at a remote follow-up (after 60 months). Menstrual function resumption and no amenorrhea after chemotherapy significantly decrease disease-free survival rate values in young patients.

*Key words:* breast cancer, hormonal therapy, young, survival, chemotherapy, hormone therapy.

### Введение:

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ. Подобная тенденция наблюдается и в отношении женщин из группы молодого возраста [1]. В группу «молодых больных» традиционно относят пациенток

в возрасте 35-40 лет, причем в этом возрастном диапазоне факторы риска, клинические исходы, опухолевая биология несколько отличаются, что требует особых лечебных подходов [2]. Несомненное влияние на прогноз заболевания, и соответственно, на лечебную тактику у молодых пациенток, оказывает состояние овариальной функции.

У пациенток в пременопаузе прогноз заболевания достоверно лучше, если химиотера-

пия приведет к аменорее, даже если последняя – временная [2]. Вероятность развития аменореи зависит, в первую очередь, от возраста и режима химиотерапии (дозы конкретных препаратов, кумулятивной дозы, фазы менструального цикла, в которой проведено лечение) [3].

Овариальная абляция достигается хирургическим путем – билатеральная овариэктомия, или лучевым – иррадиация соответствующего поля, в минимальной дозе 7Гр. Овариальная временная супрессия достигается также благодаря использованию агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аЛГРГ). Эффективность хирургического, лучевого и медикаментозного методов оценивается как одинаковая [4]. По данным мета-анализа Lambertini M. с соавт. (2015) овариальная супрессия улучшает прогноз при раке молочной железы, особенно при его гормоно-чувствительном варианте [9].

Важно отметить, что одним из свойств химиотерапевтических препаратов является овариальная токсичность и, соответственно, менопауза. Таким образом, сами цитостатики могут выступать в роли овариальных супрессоров [5].

По данным исследования Sangang Wu с соавт (2013), овариальная супрессия оправдана именно у женщин моложе 40 лет – после проведения химиотерапии овариальная функция может восстановиться примерно у 50% пациенток, что ухудшает прогноз. У женщин же старше 40 лет после проведения химиотерапии вероятность наступления менопаузы составляет около 80%, поэтому таким пациенткам овариальная супрессия не показана [6].

Исследование Moore H. с соавт (2015) показало, что использование овариальной супрессии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона улучшило выживаемость в группе молодых больных, а также позволило сохранить овариальный резерв [8]. Результаты подобных исследований привели к тому, что, по мнению международных экспертов (конференция в Сан-Галлен в 2015 году), возраст до 40 лет является несомненным показанием к назначению агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, особенно, при поражении регионарных лимфоузлов [7].

#### **Материалы и методы:**

Нами проведено нерандомизированное ретроспективное исследование, включившее 500 пациенток. В исследуемую группу вошли 275 больных молодого возраста, в контрольную – 225 пациенток, старше 40 лет. Критериями включения в группу «исследования» явились:

- возраст до 40 лет;
- известный менструальный статус, стадии I-IIIВ;
- известный гормональный статус опухоли;
- проведенная полихимиотерапия.

#### **Результаты:**

В исследуемой группе (n=275) гормонотерапия проведена у 223 пациенток (81%). Выключение функции яичников (хирургически и медикаментозно) выполнено лишь у 144 из 233 (64,6%) больных с гормонотерапией: 64-м (43%) пациенткам путем овариэктомии, 80-ти (57%) с помощью аЛГРГ. При оценке общей выживаемости установлено, что из группы с выключением функции яичников 13 (9%) больных умерло, 131 (91%) живы. В группе без выключения функции яичников (n=131) умерло 18 (14%) пациенток, 113 (86%) живы. Различия в общей выживаемости становятся очевидными после 10 лет наблюдения (p=0,031), p=0,031 (табл. 1, рис. 1).

В случае выключения функции яичников (n=144) развитие отдаленных метастазов и рецидивов отмечено у 28 (19%) больных, отсутствие – у 116 (81%).

Когда функция яичников не выключалась (n=131) прогрессирование отмечено у 37 (28%) пациенток, отсутствие прогрессирования – у 94 (72%). Различия в безрецидивной выживаемости отмечаются уже после 3-х лет наблюдения (p=0,047) (табл. 2, рис.2).

Нами проведен анализ влияния варианта выключения функции яичников (оперативно, медикаментозно) на прогноз заболевания.

Изучена общая и безрецидивная выживаемость больных в исследуемой группе в зависимости от типа выключения функции яичников или в отсутствии данного метода лечения – тенденции выживаемости при любом типе выключения функции яичников схожи. Однако, преимущество овариальной супрессии в группе молодых больных становится очевидным в отдаленный период наблюдения (10 лет) и превышают показатели выживаемости в отсутствие выключения функции яичников, p = 0,04 (табл.3, 4).

При оценке влияния различных сценариев гормонотерапии на общую выживаемость нами оценена общая выживаемость в зависимости от варианта гормонотерапии (табл. 5) – в отдаленный период наблюдения (10 лет) отмечается статистически значимое снижение показателей общей выживаемости у молодых больных, у которых произошло восстановление менструальной функции после проведения химиотерапии (p=0,01).



Рис. 1 Общая выживаемость больных в исследуемой группе в зависимости от выключения функции яичников,  $p=0,03$ .

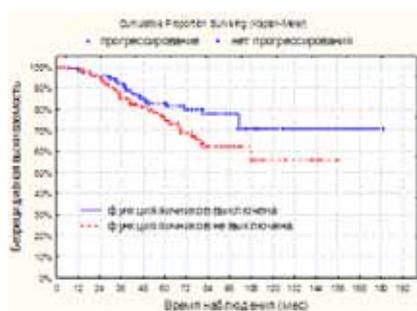


Рис. 2 Безрецидивная выживаемость больных в исследуемой группе.

В исследуемую группу молодых больных включены пациентки, которым не проводилась дополнительная овариальная супрессия, учитывающая наличие индуцированной аменореи после проведенной полихимиотерапии. Оценка влияния того или иного метода гормонотерапии на прогноз проведена путем сравнения групп больных с проведенной гормонотерапией тамоксифеном на фоне восстановления или не восстановления менструального цикла.

При анализе показателей безрецидивной выживаемости в исследуемой группе в зависимости от разных типов гормонотерапии установлено, что показатели безрецидивной выживаемости ниже у пациенток, у которых произошло восстановление менструального цикла после проведения химиотерапии – данное статистически значимое различие ( $p=0,04$ ) отмечается в отдаленном периоде наблюдения (10 лет) (табл. 6).

Таблица 1

**Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от выключения функции яичников**

Выключение функции яичников	Общая выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Выполнено	99,8±2,3	98,9±5,1	98,2±6,4	91,3±2,7	86,7±4,1
Не выполнено	99,7±3,6	98,2±1,7	98,1±2,3	91,1±4,6	74,2±3,8

Таблица 2

**Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе в зависимости от выключения функции яичников**

Выключение функции яичников	Безрецидивная выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Выполнено	98,6±3,2	95,8±1,5	92,2±2,3	82,6±3,2	70,9±7,7
Не выполнено	99,1±8,6	94,7±2,6	85,9±3,4	76,3±4,1	55,7±7,5

Таблица 3

**Общая выживаемость больных в исследуемой группе в зависимости от типа выключения функции яичников**

Выключение функции яичников	Общая выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Овариэктомия	98,8±1,4	98,6±4,3	98,2±5,1	84,3±3,8	81,6±5,9
аЛПРГ-супрессия	99,5±2,6	98,7±6,1	98,7±1,3	98,1±3,4	89,2±6,1
Не проводилось	99,1±8,7	98,3±2,5	98,1±3,6	91,8±2,7	74,4±5,6

Таблица 4

**Безрецидивная выживаемость больных в исследуемой группе  
в зависимости от типа исключения функции яичников**

Выключение функции яичников	Безрецидивная выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Овариэктомия	98,4±1,5	93,7±3,1	92,1±3,2	81,3±5,1	76,8±6,4
аЛГРГ-супрессия	97,5±1,7	96,7±2,4	92,4±2,9	83,4±4,3	68,9±1,2
Не проводилось	98,1±3,7	94,7±2,3	85,7±3,2	76,2±4,1	55,7±7,5

Таблица 5

**Общая выживаемость больных в исследуемой группе  
в зависимости от типа гормонотерапии**

Тип гормонотерапии	Общая выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Тамоксифен + овариэктомия	98,3±2,1	98,2±3,4	98,1±2,7	84,3±5,1	81,7±5,6
Тамоксифен + аменорея, индуцированная химиотерапией	94,4±4,1	94,3±1,4	94,2±3,8	94,1±7,1	87,6±8,2
Тамоксифен + восстановление менструального цикла после химиотерапии	96,4±1,7	95,3±3,2	94,2±5,3	91,1±2,1	78,6±7,1
Тамоксифен + аЛГРГ	98,7±1,3	98,6±2,5	98,5±3,6	98,1±2,7	89,4±6,1

Таблица 6

**Безрецидивная выживаемость больных в исследуемой группе  
в зависимости от типа гормонотерапии**

Тип гормонотерапии	Безрецидивная выживаемость				
	Годовая	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Тамоксифен + овариэктомия	98,1±1,1	93,7±3,1	92,1±3,4	81,2±4,1	76,8±2,3
Тамоксифен + аменорея, индуцированная химиотерапией	93,8±2,1	91,6±2,3	87,5±4,7	87,1±2,4	69,2±3,2
Тамоксифен + восстановление менструального цикла после химиотерапии	94,4±1,7	90,3±3,2	85,2±5,3	83,1±2,1	64,6±7,1
Тамоксифен + аЛГРГ	98,1±1,4	97,3±3,8	97,1±1,3	96,3±4,2	83,4±1,7

**Выводы:**

- Выключение функции яичников в группе больных молодого возраста достоверно улучшает прогноз;

- При сравнении влияния типа исключения функции яичников на прогноз, в первые 60 мес. наблюдения показатели общей и безрецидивной выживаемости статистически значимо не различаются.

Однако в дальнейшем отмечается снижение показателей безрецидивной выживаемости в группе без исключения функции яичников по сравнению с любым методом исключения функции яичников;

- Показатели безрецидивной выживаемости ниже в группе молодых больных, у которых менструальная функция была восстановлена после проведенной ПХТ.

**Литература:**

1. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin 2011;61:409-18.
2. Francis P. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. Breast. 2011 Aug; 20(4): 297-302.
3. Torino F., Barnabei A., de Vecchis L., et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Jan;89(1):27-42.
4. Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol. 1998 Mar;16(3):994-9.
5. Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. Mol Oncol. 2012 Apr; 6(2):222-36.
6. Wu S, Li Q, Zhu Y, Sun J, Li F, et al. Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study. Cancer biotherapy and pharmaceuticals. Cancer Biother Radiopharm. 2013 Dec; 28 (10): 697-702.
7. Ignatiadis M, Buyse M, Sotiriou C. St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer: an invaluable tool for physicians and scientists. Ann Oncol. 2015 Aug; 26 (8):1519-20.
8. Moore H., Unger J., Kelly A., et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy NEJM 2015; 372(10): 923-32.
9. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol. 2015 Dec; 26 (12): 2408-19.

*Информация об авторах:*

*ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

*Дмитрий Николаевич Кравченко – аспирант,  
+7-903-619-43-68, juramento@yandex.ru*

*Анастасия Анатольевна Пароконная – врач онколог-маммолог, д.м.н.,  
+7-903-199-18-35, ANAPAR1@yandex.ru*

*Михаил Иванович Нечушкин – руководитель отделения радиохирургии, д.м.н., профессор,  
+7-495-720-14-62*

*Дмитрий Евгеньевич Автомонов – врач-онколог, к.м.н.,  
+7-925-866-68-72, dgino@yandex.ru*