

МІСЦЕ АГОНІСТІВ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОНІВ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Рак грудної залози (РГЗ) — найпоширеніше злоякісне новоутворення, яке займає друге місце за показниками смертності у світі серед жінок [1]. В Україні він також утримує провідне місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення. Рівень захворюваності на РГЗ в Україні у 2014 р. становив 60,6 випадку на 100 тис. жіночого населення. Встановлено, що 37% хворих на РГЗ — особи репродуктивного віку [2]. РГЗ належить до гормонозалежних пухлин [3]. Підвищення ефективності лікування РГЗ виводить на перший план проблеми, пов'язані з довгостроковими побічними ефектами, характерними для стандартної терапії. Особливо актуальним для жінок молодшого віку з РГЗ є ризик передчасного згасання функції яєчників і подальшого безпліддя, пов'язаного із застосуванням ад'ювантної хіміотерапії. Надто рання втрата функції яєчників також викликає інші наслідки, такі як розвиток остеопорозу, поява припливів, порушення сну і сексуальної функції, які можуть негативно вплинути на короткострокову та довгострокову якість життя [3].

У близько 80% випадків РГЗ є естрогенпозитивним (ER+), тому наразі гормональна терапія — ефективний метод лікування пацієнтів із ER+ РГЗ, який дозволяє досягти зменшення розміру пухлини. Таким чином, гормонотерапія займає сьогодні в лікуванні хворих на РГЗ важливе місце, оскільки є одним з основних методів медикаментозної терапії у більшості пацієнтів із цим захворюванням. Гормональна терапія у випадку РГЗ може включати пригнічення функції яєчників, застосування селективних модуляторів естрогенових рецепторів (selective estrogen receptor modulators — SERMs), селективних інгібіторів естрогенових рецепторів (selective estrogen receptor down-regulators — SERDs) та інгібіторів ароматази або комбінації цих лікарських засобів. При цьому SERMs блокують естрогенові рецептори, а інгібітори ароматази — біосинтез естрогенів [1].

ПРИГНІЧЕННЯ ФУНКЦІЙ ЯЄЧНИКІВ

У жінок у пременопаузальний період яєчники є основним джерелом синтезу естрогенів (менша їх кількість утворюється з андрогенів у наднирковій

залозі) [4]. Пригнічення функції яєчників та абляція яєчників можуть бути досягнуті шляхом хірургічного втручання (оваріоектомія), променевої хіміотерапії або застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ). При цьому перевагою застосування агоністів ГнРГ є оборотність їх дії, що особливо актуально для жінок молодого віку, які прагнуть зберегти репродуктивну функцію [1].

Ефективність проведення пригнічення функції яєчників або абляції яєчників при РГЗ вивчали упродовж багатьох десятиліть. Огляд Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTG) показав, що абляція (хірургічним шляхом або опроміненням) або пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів ГнРГ дозволяє значно знизити ризик розвитку рецидиву та смерті від РГЗ у жінок віком <50 років із ER+ або ER-невстановленим статусом при РГЗ на ранніх стадіях [5]. Проте ці ефекти проявляються меншою мірою у тих жінок, які також отримували хіміотерапію, ймовірно, через викликаний хіміотерапією розвиток аменореї. В іншому дослідженні INT 0101 (Intergroup Trial 0101), в якому брали участь жінки у пременопаузі з ER+ РГЗ з ураженням лімфатичних вузлів, вивчали вплив додавання методу пригнічення функції яєчників до ад'ювантної хіміотерапії. Так, показано, що додавання до хіміотерапії агоніста ГнРГ і тамоксифену (SERMs) сприяє підвищенню виживаності без прогресування захворювання порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії, але додавання тільки агоніста ГнРГ не впливає на цей показник [6].

У дослідженні, проведеному Міжнародною групою з вивчення раку грудної залози (International Breast Cancer Study Group — IBCSG) взяли участь пацієнтки в пременопаузі з ER+ РГЗ без ураження лімфатичних вузлів, що були рандомізовані на 2 групи: групу, що отримувала циклофосфамід + метотрексат + флуороурацил в комбінації з агоністом ГнРГ протягом 2 років, та групу, якій призначали циклофосфамід + метотрексат + флуороурацил із подальшим призначенням агоністів ГнРГ протягом 18 міс. Додавання агоніста ГнРГ сприяло незначному підвищенню 5-річної виживаності без прогресування, що не досягло рівня статистичної значущості (відносний ризик (ВР) 0,80; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,57–1,11). При цьому в аналізі з урахуванням віку пацієнток у підгрупі жінок <40 років відмічали статистично

достовірне покращення за цим показником (ВР 0,34; 95% ДІ 0,14–0,87) [7].

У рамках більш пізнього метааналізу EBCTG, в ході якого розглядалися лише дослідження з відомим ER-статусом пацієнток та застосуванням агоністів ГнРГ як методу пригнічення функції яєчників [8], доведено переваги пригнічення функції яєчників як при застосуванні окремо агоністів ГнРГ (зниження ризику рецидиву на 28%; $p=0,08$), так у комбінації з тамоксифеном або хіміотерапією (зниження ризику рецидиву на 13%; $p=0,02$), та як альтернативи хіміотерапії. Ефективність агоністів ГнРГ була вищою у жінок віком <40 років, у яких хіміотерапія з меншою ймовірністю викликає розвиток аменореї.

Оборотне пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів ГнРГ може бути особливо актуальним для молодих жінок, які хотіли б зберегти репродуктивну функцію, однак при плануванні ад'ювантної гормональної терапії у пацієнток цієї вікової категорії з ER+ РГЗ слід брати до уваги довгостроковий ризик рецидиву [9].

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА ASCO: ОНОВЛЕНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ ФУНКЦІЙ ЯЄЧНИКІВ

Після того як застосування тамоксифену та хіміотерапії стало стандартним ад'ювантним методом лікування хворих на РГЗ на ранніх стадіях, роль пригнічення функції яєчників як додаткового методу лікування, так і як самостійної терапії стала менш зрозумілою.

Проспективні дослідження щодо ефективності пригнічення функції яєчників, проведені у 1990-х роках, і подальший їх метааналіз не змогли продемонструвати клінічно значущого поліпшення результатів лікування при додаванні агоністів ГнРГ до інших видів ад'ювантної терапії, таких як хіміотерапія або тамоксифен [8, 10]. Однак ці дослідження були піддані критиці через недосконалість критеріїв відбору пацієнток. Деякі дослідження включали жінок з ER-пухлинами, інші — пацієнток, яким призначалася ад'ювантна хіміотерапія, що часто стає причиною пригнічення функції яєчників у жінок у пременопаузі. Не у всіх дослідженнях тамоксифен застосовували у пацієнток з ER+пухлинами. Як це не парадоксально, результати кількох ретроспек-

тивних аналізів свідчили про те, що серед жінок у пременопаузі з ER+/-пудлинами, які отримали ад'ювантну хіміотерапію та тамоксифен, хворі, що перейшли в стан постменопаузи внаслідок застосування ад'ювантної терапії, мали кращі результати лікування, ніж жінки, які зберегли менструальну функцію, незважаючи на хіміотерапію [11, 12].

У Кокранівському аналізі, опублікованому у 2009 р., продемонстровано, що застосування агоністів ГнРГ може бути ефективним як ад'ювантна терапія при РГЗ. Однак при цьому визнано, що роль пригнічення функції яєчників у жінок, які також приймають тамоксифен і/або отримують хіміотерапію, була невизначеною [13]. Тому через відсутність клінічних досліджень, які дозволили б однозначно зробити висновок про значення пригнічення функції яєчників у терапії РГЗ, експертна група Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) у 2011 р. визнала тамоксифен стандартом ад'ювантної гормональної терапії у жінок у пременопаузі з РГЗ, зробивши при цьому застереження, що нові дослідження можуть привести до зміни рекомендацій групи [14], що і сталося у 2016 р. [15].

Так, у 2015 р. були опубліковані результати рандомізованих клінічних досліджень із методологічно надійним дизайном, в яких вивчали ефект пригнічення функції яєчників у жінок в пременопаузі з ER+ РГЗ, які отримували тамоксифен, в тому числі тих, хто отримував хіміотерапію за умови, що вони зберегли функцію яєчників після хіміотерапії. Експертна група ASCO, розглянувши результати досліджень, прийняла рішення щодо рекомендації пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів ГнРГ як одного з методів ад'ювантної терапії у жінок у пременопаузі з ER+ РГЗ.

Рішення експертної групи ASCO базувалось на результатах 4 досліджень, в яких з метою проведення пригнічення функції яєчників у тому числі використовували й агоністи ГнРГ. Серед них увагу привертають два: Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) та Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT), — у ході яких оцінювали ефективність застосування агоніста ГнРГ триптореліну.

SOFT — це рандомізоване клінічне дослідження III фази, в ході якого порівнювали ефективність та профіль безпеки застосування тамоксифену, тамоксифену та пригнічення функції яєчників, а також застосування інгібіторів ароматази екземестану у поєднанні із пригніченням функції яєчників [16]. У дослідженні взяли участь більше 3 тис. пацієнтів. Ад'ювантну терапію застосували протягом 5 років. Пригнічення функції яєчників досягалося шляхом проведення хірургічної оваріоектомії, променевої абляції яєчників або за-

стосування агоніста ГнРГ триптореліну (3,75 мг кожні 4 тиж). У дослідженні взяли участь жінки з операбельним РГЗ (незалежно від стадії та/або наявності ураження лімфатичних вузлів) у пременопаузі, хворі, у яких були менструації протягом останніх 6 міс та/або рівень естрадіолу в сироватці крові знаходився в діапазоні, характерному для пременопаузи. Жінок, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, залучали у дослідження, якщо вони залишалися в пременопаузі протягом 8 міс застосування хіміотерапії. Ад'ювантна або неoad'ювантна хіміотерапія призначалася на розсуд лікаря. У результаті 47% пацієнтів не отримували хіміотерапію.

TEXT — це рандомізоване клінічне дослідження III фази, в ході якого порівнювали ефективність та профіль безпеки застосування тамоксифену у комбінації з пригніченням функції яєчників та інгібіторами ароматази екземестану в поєднанні з пригніченням функції яєчників [17]. Ад'ювантну терапію проводили протягом 5 років. Пригнічення функції яєчників досягали за допомогою хірургічної оваріоектомії, променевої абляції яєчників або шляхом застосування агоніста ГнРГ триптореліну (3,75 мг кожні 4 тиж). Критерії включення пацієнтів у дослідження були аналогічними таким у дослідженні SOFT.

Результати цих двох досліджень були проаналізовані окремо та разом. При медіані тривалості спостереження 67 міс результати дослідження SOFT [18] не продемонстрували наявності статистично достовірних відмінностей щодо виживаності без прогресування у пацієток, що отримували тільки тамоксифен, порівняно з тими, хто отримував тамоксифен разом із проведенням пригнічення функції яєчників. Так, виживаність без прогресування через 5 років спостереження в групі, що отримувала тамоксифен + пригнічення функції яєчників, становила 86,6% та 84,7% — в групі, що отримувала лише тамоксифен (ВР рецидиву захворювання, інвазивного раку або смерті 0,83; 95% ДІ 0,66—1,04; $p=0,10$). При цьому було показано, що пригнічення функції яєчників та застосування інгібіторів ароматази збільшує ризик розвитку рецидиву порівняно із застосуванням лише тамоксифену. Так, рівень безрецидивної виживаності хворих на РГЗ становить 85,7% в групі, що отримувала екземестан та пригнічення функції яєчників (ВР рецидиву порівняно з тамоксифеном становить 0,65; 95% ДІ 0,49—0,87). Для порівняння цей показник в групі, що отримувала тамоксифен + пригнічення функції яєчників, становив 88,4% (95% ДІ 86,1—90,3), а в групі, що отримувала лише тамоксифен, — 86,4 (95% ДІ 84,0—88,5). Крім того, при врахуванні таких показників, як вік пацієток і статус за ER та рецептором епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR)-2, розмір пухлини, наявність/відсутність ураження

лімфатичних вузлів та ступінь диференціювання пухлини, показано, що пригнічення функції яєчників у комбінації із застосуванням тамоксифену дозволяє знизити ризик рецидиву порівняно з прийомом лише тамоксифену [16].

У ході аналізу пацієтки, залучені до дослідження SOFT, були розділені на 2 підгрупи. Підгрупа низького ризику розвитку рецидиву включала жінок старшого віку (медіана віку 45 років), які не отримували хіміотерапію, та мали пухлини ≤ 2 см без ураження лімфатичних вузлів. Натомість група високого ризику була молодшою (медіана віку 40 років), пухлини у них були більшого розміру, стадія хвороби пізнішою, а ризик ураження лімфатичних вузлів вищий. Усі ці жінки отримували хіміотерапію та при цьому лишалися у стані пременопаузи. Згідно з результатами дослідження SOFT, у пацієток підгрупи високого ризику розвитку рецидиву, яким призначали неoad'ювантну або ад'ювантну хіміотерапію відповідно до рішення лікуючого лікаря, додавання пригнічення функції яєчників до стандартної ад'ювантної терапії сприяло покращенню виживаності без прогресування, показник безрецидивної виживаності хворих на РГЗ і ризику розвитку віддалених метастазів. Слід відмітити, що для жінок віком молодше 35 років ефективність терапії лише тамоксифеном за показником безрецидивної виживаності хворих з РГЗ через 5 років терапії становила 67,7% (95% ДІ 57,3—76,0), тоді як цей показник для групи, що отримувала тамоксифен разом із пригніченням функції яєчників, досяг 78,9% (95% ДІ 69,8—85,5), а для групи, що отримувала екземестан та пригнічення функції яєчників, — 83,4% (95% ДІ 74,9—89,3).

Об'єднаний аналіз даних досліджень TEXT і SOFT показав, що пацієтки, яким призначали інгібітори ароматази разом з пригніченням функції яєчників, мали статистично достовірне покращення результатів лікування порівняно з застосуванням тамоксифену та пригніченням функції яєчників [17]. Крім того, в іншому дослідженні показано, що протягом першого року більшість пацієток, що отримували екземестан та трипторелін, мали рівні естрадіолу нижче порогового значення 2,72 пг/мл [19]. У хворих, що отримували екземестан та трипторелін, медіана зниження від базових значень рівнів естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату сягала $\geq 95\%$. У результаті рівні згаданих гормонів у цій групі були статистично достовірною нижчими, ніж у групі, що отримувала тамоксифен та трипторелін.

ПОБІЧНІ ЯВИЩА ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

Найбільш поширеними побічними явищами III ступеня або вище були припливи, підвищене потовиділення, зниження лібідо, збільшення маси тіла, зане-

покоєння, депресія, сонливість та ін. [16, 17]. Остеопороз діагностовано у 5,8% пацієнток, яким призначали тамоксифен в комбінації з пригніченням функції яєчників, та у 3,5% хворих, які отримували лише тамоксифен [16]. Порівняно з жінками, які приймали тамоксифен разом із пригніченням функції яєчників, хворі, які отримували інгібітори ароматази у поєднанні з пригніченням функції яєчників, повідомляли про меншу кількість припливів і нічних нападів припливів, але більш виражену сухість піхви, зниження сексуального інтересу, труднощі із сексуальним збудженням та більш виражений біль у кістках та суглобах [20].

У зв'язку з вищенаведеними даними експертна група ASCO дійшла висновку, що для жінок групи високого ризику розвитку рецидиву РГЗ доцільно рекомендувати пригнічення функції яєчників разом із проведенням ад'ювантної гормональної терапії, оскільки це дозволяє покращити виживаність без прогресування для цих пацієнток (таблиця).

Експертна група, зокрема, заохочує лікарів розглянути можливість пригнічення функції яєчників у жінок віком молодше 35 років, для яких, згідно з результатами дослідження SOFT, були продемонстровані значні клінічні переваги застосування цього методу.

Проведення пригнічення функції яєчників пов'язано із розвитком таких побічних явищ, як припливи, підвищене потовиділення, зниження лібідю, збільшення маси тіла, занепокоєння, депресія, сонливість, а також підвищення вірогідності розвитку остеопорозу [16, 17]. Слід відмітити, що багато жінок можуть витримувати ці симптоми без помітного впливу на їх повсякденну діяльність, однак деякі пацієнтки мають симптоми, які значно погіршують якість життя. Через це експертна група ASCO рекомендувала проводити пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів ГнРГ, для яких, на відміну від хірургічної або променевої абляції яєчників, є оборотною. Пацієнти, які добре переносять таку терапію і не планують переривати пригнічення функції яєчників, можуть продовжувати лікування агоністами ГнРГ або розглянути можливість оваріоектомії.

Вищенаведені дослідження демонструють користь від застосування агоністів ГнРГ на щомісячній основі протягом 5 років або хірургічного видалення яєчників. Таким чином, рекомендована експертною групою ASCO тривалість лікування становить 5 років при щомісячному введенні агоністів ГнРГ. Розумною альтернативою щомісячному прийому агоністів ГнРГ, згідно із результатами дослідження, є введення кожні 3 міс [17, 21]. Крім того, експертною групою ASCO попереджено лікарів про те, що терапія з використанням інгібіторів ароматази ефективна тільки на фоні проведення

пригнічення функції або абляції яєчників. Схеми терапії з використанням тамоксифену або інгібіторів ароматази мають різні профілі безпеки у жінок у постменопаузі та у пацієнток, які отримують терапію агоністами ГнРГ.

У ході досліджень TEXT та SOFT загальна якість життя була аналогічною з використанням кожного агента [22]. При цьому найбільш вираженими були такі симптоми, як стомлюваність, порушення сну, дратівливість, погіршення настрою, зниження пристосувальних можливостей і сприйняття свого стану здоров'я. Вазомоторні симптоми показали найбільш раннє зниження порівняно з базовими показниками, що в першу чергу стосувалося вираженості припливів. Однак після цього їх частота постійно знижувалася, хоча так і не досягнула базових показників. У цілому, у пацієнток, яким проводили пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, відзначено меншу частоту припливів через 6 міс, порівняно з тими, у яких використовували пригнічення функції яєчників разом із застосуванням тамоксифену. Ця різниця зберігалася протягом тривалого часу. У пацієнток, яким проводили пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, також відмічали нижчу частоту нападів підвищеного потовиділення, ніж у тих, у яких застосовували пригнічення функції яєчників разом із прийомом тамоксифену.

Гінекологічні і статеві симптоми відрізнялися протягом усього періоду лікування. Пацієнтки, яким проводили пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, відмічали більшу вираженість вагінальної сухості і зменшення виділень із піхви, ніж хворі, яким проводили пригнічення функції яєчників разом із застосуванням тамоксифену, хоча зміни вагінальних виділень були клінічно значущими в обох групах лікування. У пацієнток, яким проводили пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, також зафіксовано більше зниження сексуального потягу, ніж у тих, у яких використовували метод пригнічення функції яєчників разом із застосуванням тамоксифену. При цьому

ця різниця з часом збільшувалася. На момент початку дослідження 76% пацієнток повідомляли, що вони сексуально активні в обох групах лікування, і ця частка скоротилася за 6 міс до 69% для пацієнток, яким проводили пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, і до 74% для осіб, яким проводили пригнічення функції яєчників разом із застосуванням тамоксифену. Через 24 міс ці показники становили 70 і 75%, а через 60 міс — 62 і 71% відповідно.

У цілому, пацієнтки повідомляли про невеликі зміни фізичного благополуччя, настрою і сприйняття свого стану здоров'я в коротко-, середньо- і довгостроковій перспективі, але вказуючи на зменшення зусиль, потрібних для того, щоб впоратися з цими симптомами, з плином часу.

У жінок, яким проводили пригнічення функції яєчників разом із застосуванням тамоксифену, було більше припливів та нічних нападів підвищеного потовиділення. У пацієнток, у яких застосовували пригнічення функції яєчників та терапію інгібіторами ароматази, відмічали більшу вираженість таких симптомів, як сухість піхви, статева дисфункція та біль у кістках та суглобах.

На основі інших досліджень із застосуванням тамоксифену та інгібіторів ароматази у жінок у постменопаузі очікується, що терапія інгібіторами ароматази буде пов'язана з вищим ризиком розвитку остеопорозу та переломів. Тому експертна група рекомендує обговорювати з пацієнткою питання, пов'язані з профілем безпеки цих препаратів при виборі виду терапії для її застосування в комбінації з пригніченням функції яєчників.

РОЛЬ АГОНІСТІВ ГнРГ У ЗБЕРЕЖЕННІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Застосування агоністів ГнРГ під час хіміотерапії є надійною стратегією для збереження функції яєчників, що підтверджують результати досліджень. Зокрема, у паралельному рандомізованому відкритому клінічному дослідженні III фази було вивчено довгостроковий вплив прийому агоніста ГнРГ триптор-

Таблиця. Рекомендації ASCO щодо ад'ювантної гормональної терапії жінок з ER+ РГЗ. Адаптовано з [15]

Рекомендації
1.1. Експертна група ASCO рекомендує призначення пацієнтам групи високого ризику пригнічення функції яєчників на додаток до ад'ювантної гормонотерапії, тоді як пацієнтам з низьким рівнем ризику пригнічення функції яєчників не рекомендовано таке лікування
1.2. У жінок із РГЗ II або III стадії, яким зазвичай призначають ад'ювантну хіміотерапію, слід проводити пригнічення функції яєчників на додаток до гормональної терапії
1.3. Жінкам із РГЗ I або II стадії з підвищеним ризиком рецидиву, для яких можна розглянути можливість призначення хіміотерапії, також може бути запропоноване пригнічення функції яєчників на додаток до гормональної терапії
1.4. Жінки із РГЗ I стадії, що не потребують призначення хіміотерапії, повинні отримувати гормонотерапію, але не отримувати пригнічення функції яєчників
1.5. Жінки з розміром пухлин ≤ 1 см (T1a, T1b) без ураження лімфатичних вузлів повинні отримувати гормонотерапію, але не отримувати пригнічення функції яєчників
2.1. Експертна група ASCO рекомендує, що пригнічення функції яєчників може бути проведено як у комплексі із тамоксифеном, так і з інгібіторами ароматази

ліну на функцію яєчників і можливість завагітніти у жінок із РГЗ, яким призначили хіміотерапію [23]. У дослідженні взяла участь 281 жінка (середній вік 39 років) у менопаузі з РГЗ I–III стадії незалежно від статусу ER. Пацієнтки були рандомізовані на 2 групи: хворі першої групи отримували ад'ювантну або неoad'ювантну хіміотерапію (контрольна група), другої — хіміотерапію та трипторелін. Первинною кінцевою точкою була обрана частота викликані хіміотерапією ранньої менопаузи. Також як кінцеві точки були визначені показник довгострокової функції яєчників (щорічна оцінка менструальної функції, що вважається відновленою в разі проходження хоча б одного менструального циклу), вагітність та виживаність без прогресування.

Медіана спостереження становила 7,3 року. П'ятирічна кумулятивна частота відновлення менструального циклу становила 72,6% (95% ДІ 65,7–80,3%) в групі, в якій отримували трипторелін, і 64,0% (95% ДІ 56,2–72,8%) — у контрольній групі (ВР 1,28; 95% ДІ 0,98–1,68; $p=0,07$; з поправкою на вік ВР 1,48; 95% ДІ 1,12–1,95; $p=0,006$). При цьому статистично значущої різниці між групами за частотою настання вагітності не відзначено. Протягом 5 років зафіксовано 8 вагітностей (2,1%; 95% ДІ 0,7–6,3%) в групі, що отримувала трипторелін, та 3 (1,6%; 95% ДІ 0,4–6,2%) — в контрольній (ВР 2,56; 95% ДІ 0,68–9,60); $p=0,14$; скоригований із віком ВР 2,40; 95% ДІ 0,62–9,22; $p=0,20$). Також не виявлено статистично значущої різниці у виживаності без прогресування в групі, що отримувала трипторелін, та групі контролю. П'ятирічна виживаність без прогресування становила 80,5% (95% ДІ 73,1–86,1%) в групі застосування триптореліну і 83,7% (95% ДІ 76,1–89,1%) — у контрольній групі (трипторелін порівняно з контролем: ВР 1,17; 95% ДІ 0,72–1,92; $p=0,52$).

Таким чином, у жінок у менопаузі з РГЗ незалежно від ER-статусу застосування триптореліну разом з хіміотерапією було асоційовано з вищою ймовірністю довгострокового відновлення функції яєчників порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії.

В іншому дослідженні PROMISE-GIM6 (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients — Gruppo Italiano Mammella 6) вивчали вплив агоніста ГнРГ триптореліну на виникнення викликані ад'ювантною або неoad'ювантною хіміотерапією ранньої менопаузи у жінок із РГЗ в менопаузі [24]. Відомо, що пацієнти з РГЗ у менопаузі мають високий ризик розвитку передчасної недостатності яєчників, викликані системним лікуванням.

PROMISE-GIM6 — паралельне рандомізоване відкрите клінічне дослідження III фази, в якому взяла участь 281 пацієнтка в менопаузі з РГЗ I–III стадії, яким була показана ад'ювантна або неoad'ювантна хіміотерапія. Перед початком хіміотерапії хворих випадковим чином розподілено на 2 групи: учасниці першої групи отримували лише хіміотерапію, другої — хіміотерапію у комбінації із триптореліном. Трипторелін вводили внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг принаймні за 1 тиждень до початку хіміотерапії, а потім через кожні 4 тижні протягом усього терміну хіміотерапії.

Через 12 міс після останнього циклу хіміотерапії частота настання ранньої менопаузи становила 25,9% в групі, що отримувала лише хіміотерапію, та 8,9% — в групі, в якій застосовували хіміотерапію в комбінації з триптореліном, абсолютна різниця становила -17% (95% ДІ -26% – $-7,9\%$; $p=0,001$). Таким чином, пригнічення функції яєчників за допомогою застосування триптореліну під час хіміотерапії у пацієнток із РГЗ на ранній стадії в менопаузі знижує ризик виникнення викликані хіміотерапією ранньої менопаузи.

Отже, проведення пригнічення функції яєчників в комбінації із застосуванням тамоксифену дозволяє знизити ризик розвитку рецидиву у хворих на РГЗ порівняно із прийомом лише тамоксифену. При цьому у пацієнток підгрупи високого ризику розвитку рецидиву додавання пригнічення функції яєчників до стандартної ад'ювантної терапії сприяє поліпшенню виживаності без прогресування, показника безрецидивної виживаності хворих на РГЗ і зниження ризику розвитку віддалених метастазів. З огляду на це в оновленій Клінічній настанові ASCO від 2016 р. рекомендується проводити пригнічення функції яєчників разом із застосуванням ад'ювантної гормональної терапії у жінок, які входять у групу високого ризику розвитку рецидиву РГЗ. При цьому експертна група ASCO рекомендувала проводити пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів ГнРГ. Крім того, застосування агоністів ГнРГ, зокрема триптореліну, асоційоване із вищою довгостроковою ймовірністю відновлення функції яєчників порівняно з проведенням тільки хіміотерапії та зниженням ризику виникнення викликані хіміотерапією ранньої менопаузи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lumachi F, Sant'augustina D.A., Basso S.M. (2015) Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J. Biol. Chem.*, 6(3): 231.
2. Дале І.Б., Крижанівська А.Є., Романчук В.Р. та ін. (2016) Виникнення другого онкологічного захворювання у хворих на рак грудної залози. *Клініч. онкол.*, 1(21): 19–21.
3. Turner N.H., Partridge A., Sanna G. et al. (2013) Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann. Oncol.*, 24(9): 2224–2235.
4. Christinat A., Di Lascio S., Pagani O. (2013) Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? *J. Thorac. Dis.*, 5(1): S36–S46.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687–1717.

6. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. (2005) Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5183). *J. Clin. Oncol.*, 23: 5973–5982.

7. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M., O'Neill A. et al. (2003) Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95: 1833–1846.

8. Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N. et al. (2007) 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*, 369: 1711–1723.

9. Jatoi I., Anderson W.F., Jeong J.H. et al. (2011) Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J. Clin. Oncol.*, 29: 2301–2304.

10. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group (2007) Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99: 516–525.

11. Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E. Jr. et al. (2010) Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 362: 2053–2065.

12. Colicci M., Gelber S., Goldhirsch A. et al. (2006) International Breast Cancer Study Group: Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer. *International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. J. Clin. Oncol.*, 24: 1332–1341.

13. Goel S.S., Sharma R., Hamilton A. et al. (2009) LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 7: CD004562.

14. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J. Clin. Oncol.*, 32: 2255–2269.

15. Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. (2016) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J. Clin. Oncol.*, 34: 1689–1701.

16. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. (2015) SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 372: 436–446.

17. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. (2014) TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 371: 107–118.

18. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. (2014) 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.*, 32: 3948–3958.

19. Bellei M., Gray K.P., Francis P.A. et al. (2016) Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J. Clin. Oncol.*, 34(14): 1584–1593.

20. Runowicz C.D., Leach C.R., Henry N.L. et al. (2016) American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J. Clin. Oncol.*, 34: 611–635.

21. Regan M.M., Pagani O., Fleming G.F. et al. (2013) International Breast Cancer Study Group SOFT and TEXT Investigators: Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*, 22: 1094–1100.

22. Bernhard J., Luo W., Ribl K. et al. (2015) Patient reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): A combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol.*, 16: 848–858.

23. Lambertini M., Boni L., Michelotti A. et al. (2015) Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314(24): 2632–2640.

24. Del Maso L., Boni L., Michelotti A. et al. (2011) Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*, 306(3): 269–276.

Підготували І.А. Сивак, І.А. Крючок, С.А. Ільяшкін, Г.О. Губарєва, О.М. Алексик