

Улога медикаментне супресије функције јајника у адјувантном лечењу жена од карцинома дојке у пременопаузи

Зафир Муртезани¹, Зора Нешковић-Константиновић², Наташа Станисављевић¹, Владимир Ковчин¹

¹Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

²Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Карцином дојке је најчешће малигно обољење код жена, с учешћем од 25% у односу на све малигне туморе. Хемиотерапија, антиестрогенска терапија и аблација, односно супресија јајника јесу ефикасан адјувантни приступ лечења жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке који је могуће оперисати.

Циљ рада Циљ рада је био да се потврди корист од комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије, те покуша да утврди њена оптимална примена.

Методе рада Истраживање је обухватило 36 жена у пременопаузи с карциномом дојке које су сврстане у три групе према терапији коју су примале. Прву групу чинило је 13 болесница које су примале шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, а потом редовно контролисане. Другу групу чинило је такође 13 болесница које су, након шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, у наредне две године наставиле лечење гoserелином, који се даје једном месечно у виду поткожне инјекције (FAC-Z). Трећа група је обухватила 10 болесница које су, после шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, у наредне две године наставиле примену гoserелина једном месечно и дневну примену тамоксифена у дози од 20 mg током пет година (FAC-Z-T). Анализирани су укупно преживљавање испитаница ове три групе и слободно време без болести.

Резултати Потврђена корист од примене LHRH аналога код жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке је мала и вероватно ограничена на мање подгрупе болесница, као што су болеснице код којих су позитивна оба стероидна рецептора (за естроген и прогестерон) или оне код којих је садржај стероидних рецептора изразито висок. Анализе оваквих подгрупа нису се могле обавити у нашем истраживању због малог броја испитаница. Исход болести је бољи код жена код којих се развила аменореја без обзира на врсту хормонске терапије која је касније примењена.

Закључак Аблацију јајника било којом методом требало би применити што раније у оквиру лечења од раног карцинома дојке, нарочито код болесница код којих се не очекује аменореја услед дејства хемиотерапије, тј. код веома младих жена.

Кључне речи: карцином дојке; пременопауза; јајници

УВОД

Карцином дојке је најчешће малигно обољење код жена, с учешћем од 25% у односу на све малигне туморе. Према подацима Хоспиталног регистра за рак Института за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), просечна старост болесница у тренутку постављања дијагнозе карцинома дојке је 56 година; 30% жена млађе је од 50, а 6% млађе је од 40 година [1]. На основу података ИОРС, свега 38% случајева карцинома дојке открије се у локализованом фази (ограничена само на дојку, без захваћених регионалних лимфатика или удаљених метастаза – T1-3, N0, M0), када је лечење најуспешније. У тренутку постављања дијагнозе 9% болесница већ има удаљене метастазе [1]. У ИОРС само 1% болесница долази са непалпабилним, односно туморима дојке *in situ* откривеним мамографијом.

Основа лечења карцинома дојке је адјувантна хемиотерапија, односно хормонска терапија након операције [2]. Избор адју-

вантне хемиотерапије и хормонске терапије зависи од многих прогностичких и предиктивних фактора: захваћености и броја позитивних аксиларних лимфних чворова, величине тумора, хистолошких особина тумора (градус и тип), старости болеснице, стања стероидних рецептора у примарном тумору и експресије рецептора HER-2. Хемиотерапијски протоколи узрокују аменореју код 10-95% жена у пременопаузи. Аменореја је предвидљива и зависи од старости болеснице, кумулативне дозе лекова и примењених хемиотерапеутика. Пошто су јајници главно место стварања естрогена, који стимулише раст тумора, у лечењу од карцинома дојке користе се и методе аблације, односно супресије јајника.

Сви принципи адјувантног системског лечења сумирани су у препорукама Девете консензус-конференције, одржане у јануару 2005. године у Сент Галену, у Швајцарској. На конференцији је саопштено да стање стероидних рецептора у тумору дојке не утиче на то да ли ће се болеснице класифи-

Correspondence to:

Nataša STANISAVLJEVIĆ
KBC „Bežanijska kosa“
Bežanijska kosa bb, 11080 Zemun
Srbija
nacastanisavljevic@gmail.com

ковати у групу са ниским, средњим или високим ризиком, али свакако утиче на избор терапијског модела у адјувантном приступу лечењу. На одабир адјувантног системског лечења, поред наведених параметара, утичу и хормонски статус тумора и менструални статус болеснице (пременопауза или постменопауза). Стандардни хемиотерапијски протоколи су засновани на примени антрациклина (*AC*, *FAC*, *FEC*), *CMF* (циклофосфамид, метотрексат и флуороурацил) и таксана. Први терапијски избор су антрациклински режими, док се *CMF* протокол може примењивати код болесница са најнижим ризиком или уколико постоје контраиндикације за примену антрациклина. Већина карцинома дојке зависи од хормона у свом расту и самим тим добро реагује на хормонске манипулације. Стандард хормонске терапије у првој линији је антиестроген тамоксифен. Основни услов за ефикасност тамоксифена у заустављању раста тумора је постојање стероидних рецептора у ткиву тумора (естрогених и прогестеронских). Клиничка испитивања показују да се корист од терапије тамоксифеном може постићи и код рецептор-негативних тумора, мада у знатно мањој мери, а да највероватније потиче од одговора болесница код којих су рецептори негативни, али заступљени. Зато се увек мора правити разлика између болесница које су потпуно без рецептора и оних са ниским нивоима рецептора.

У тренутку постављања дијагнозе карцинома дојке око 25% жена је у пременопаузи [3]. Ендокрина терапија је саставни део лечења жена од хормонски зависног карцинома дојке, а постојање рецептора за естроген (ЕР) и прогестерон (ПР) у примарном тумору је су стандардни предиктивни фактори одговора на хормонску терапију [4, 5]. Око 60% жена у пременопаузи које болују од карцинома дојке има позитивне естрогене, односно прогестеронске рецепторе, те је ендокрина терапија потенцијално индикована код значајног броја ових жена [6].

Треба поменути и могућност примене комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије истовремено или секвенцијално у одређеној групи болесница. Корист од тамоксифена код болесница у пременопаузи је потврђена, али је исто тако познато да тамоксифен стимулише стварање естрадиола у функционалним јајницима. Зато је, имајући у виду ту чињеницу, комбинација тамоксифена с аблацијом јајника оптималан ендокрини третман за ове жене [7]. Примењује се такође комбинација аблације јајника и хемиотерапије. Аблација јајника је најстарији облик системског лечења од карцинома дојке, који се састоји од прекида функционисања јајника, као главног извора биосинтезе естрогена код жена у пременопаузи, како би се смањило стварање естрогена [8]. Кастрација јајника може бити иререверзибилна (хируршка или зрачна кастрација), када говоримо о аблацији јајника, и реверзибилна (кастрација медикаментима), тј. примена агониста хормона који подстиче ослобађање лутенизирајућег хормона (енгл. *lutinizing hormone-releasing hormone* – *LHRH*), и тада говоримо о супресији функције јајника. Предност медикаментне супресије

је мањи морбидитет, реверзибилна супресија функције јајника с малим ризиком од касније аменореје, могући потпуни опоравак функције јајника, што је врло битно код младих жена које желе даљу репродукцију. Опоравак функције јајника се постиже прекидом лечења. Међутим, успостављање менструалних циклуса не значи и опоравак функције јајника у производњи јајних ћелија. Најважнији недостатак ове терапије је питање колика је добробит аблације јајника после престанка примене терапије, те да ли постоји ризик од стимулације раста тумора када ниво естрогена брзо почне да се повећава. Клиничка испитивања показују корист од додавања *LHRH* аналога хемиотерапији током једне до две године [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се сагледа значај додавања медикаментне аблације јајника стандардној хемиотерапији и хормонској терапији у лечењу жена у пременопаузи од карцинома дојке с хормонски зависним тумором који је могуће оперисати. Добијени подаци могли би да буду корисни у клиничкој пракси за боље планирање адјувантне хормонске терапије, за препознавање болесница којима је потребна и аблација јајника, као и за боље планирање додавања *LHRH* аналога адјувантној терапији у зависности од старости болеснице, нивоа стероидних рецептора и аменореје настале услед хемиотерапије.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у периоду 1994–2004. године у Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, а обухватило је 36 жена у пременопаузи (30–45 година, у просеку 37 година) код којих је дијагностикован операбилни карцином дојке, са позитивним аксиларним лимфним чворовима и позитивним рецепторским статусом тумора (Табела 1). Ниво естрогених рецептора је одређиван биохемијском методом са пет тачака. Позитивне вредности су 3–20 *fmol/l*, а високо позитивне оне преко 15 *fmol/l*.

Све болеснице су лечене према стандардном адјувантном хемиотерапијском протоколу *FAC*. *FAC* хемиотерапија подразумева примену доксорубицина у дози од 50 *mg/m²*, циклофосфамида у дози од 500 *mg/m²* и 5-флуороурацила у дози од 500 *mg/m²* у интервалу на 21 дан. Све жене су примиле по шест циклуса ове терапије.

Испитанице су, према примењеној терапији, сврстане у три групе (Табела 1). Прву групу чинило је 13 жена старих у просеку 37 година (опсег 31–44 године) које су добиле само шест циклуса адјувантне *FAC* хемиотерапије, а потом редовно контролисане. Другу групу такође је чинило 13 болесница, у просеку старе 38 година (опсег 32–45 година), које су, након шест циклуса адјувантне *FAC* хемиотерапије, у наредне две године наставиле лечење гoserелином, који се даје једном

Табела 1. Одлике болесница које утичу на одабир адјувантне хемиотерапије и хормонске терапије
Table 1. Patients features that affect the type of adjuvant chemo/hormonal therapy

Параметар Parameter		Групе болесница Groups of patients			Укупно Total
		FAC	FAC-Z	FAC-Z-T	
Број болесница Number of patients		13 (36.1%)	13 (36.1%)	10 (27.8%)	36 (100%)
Операција Surgery	Мастектомија Mastectomy	12 (92.3%)	12 (92.3%)	9 (90.0%)	33 (91.7%)
	Квадрантектомија Quadrantectomy	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (10.0%)	3 (8.3%)
Патохистолошки тип тумора Pathology type of tumour	Дуктални Ductal	6 (46.2%)	5 (38.5%)	4 (40.0%)	15 (41.7%)
	Лобуларни инвазивни Lobular invasive	5 (38.5%)	3 (23.1%)	4 (40.0%)	12 (33.3%)
	Лобуларни атипични Lobular atypic	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (10.0%)	4 (11.1%)
	Мешани тип Mixed type	0	4 (30.7%)	0	4 (11.1%)
	Друго Other	0	0	1 (10.0%)	1 (2.8%)
Тумор Tumour	T1	3 (23.1%)	4 (30.8%)	4 (40.0%)	11 (30.5%)
	T2	7 (53.8%)	9 (69.2%)	4 (40.0%)	20 (55.6%)
	T3	3 (23.1%)	0	2 (20.0%)	5 (13.9%)
Стање лимфних чворова Nodal status	1-3 Igl	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (5.6%)
	4-9 Igl	8 (61.5%)	9 (69.2%)	10 (100.0%)	27 (75%)
	10-15 Igl	4 (30.8%)	3 (23.1%)	0	7 (19.4%)
Стање рецептора за естроген (ER) Estrogen receptors status (ER)	Негативни Negative	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	5 (13.9%)
	Позитивни Positive	9 (69.2%)	8 (61.5%)	9 (90.0%)	26 (72.2%)
	Високо позитивни Highly positive	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0	5 (13.8%)
Стање рецептора за прогестерон (PR) Progesterone receptors status (PR)	Негативно Negative	0	3 (23.1%)	0	3 (8.3%)
	Позитивно Positive	9 (69.2%)	6 (46.1%)	5 (50.0%)	20 (55.6%)
	Високо позитивно Highly positive	4 (30.8%)	4 (30.8%)	5 (50.0%)	13 (36.1%)
Рецепторски статус Receptors status	ER+/PR+	8 (61.5%)	9 (69.2%)	3 (30.0%)	20 (55.6%)
	ER+/PR-	3 (23.1%)	3 (23.1%)	5 (50.0%)	11 (30.5%)
	ER-/PR+	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (20.0%)	5 (13.9%)
Градус Grade	II	9 (69.2%)	12 (92.3%)	8 (80.0%)	29 (80.6%)
	III	4 (30.8%)	1 (7.7%)	2 (20.0%)	7 (19.4%)

месечно у виду поткожне инјекције (FAC-Z). Трећа група је обухватила 10 болесница просечне старости од 36 година (опсег 30-45 година) које су, после шест циклуса адјувантне FAC хемиотерапије, у наредне две године наставиле примену гoserелина једном месечно и дневну примену тамоксифена у дози од 20 mg током пет година (FAC-Z-T).

Слободно време до појаве болести дефинисано је као време од датума постизања потпуне ремисије до рецидива болести. Укупно преживљавање дефинисано је као време од постављања дијагнозе карцинома дојке до смрти болеснице из било којег разлога; опсервација је престајала с временом последњег контакта са болесницом када је било познато да је живела.

За обраду добијених података примењене су статистичке методе анализе параметријских и непараметријских података, χ^2 -тест и Фишеров (Fisher) тест, Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест, као и анализа преживљавања Каплан-Мајеровом (Kaplan-Meier) методом уз поређење дужине преживљавања log rank тестом.

Табела 2. Десетогодишња анализа клиничког праћења болесница три групе

Table 2. Ten-year survival analysis in all three groups of patients

Параметар Parameter	Групе болесница Groups of patients		
	FAC	FAC-Z	FAC-Z-T
Време клиничког праћења у месецима (медијана) Follow-up period in months (median)	118 (112-124)	120 (114-126)	115 (109-121)
Без релапса Without relapses	5 (38.4%)	6 (46.1%)	3 (23.1%)
Релапс Relapses	8 (61.5%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)
Локални рецидив Local recidive	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Друга дојка Other breast	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Метастазе Metastases	7 (53.8%)	5 (38.4%)	5 (38.4%)
Смрт Death	7 (53.8%)	7 (53.8%)	6 (46.1%)

РЕЗУЛТАТИ

Преживљавање

Средње време клиничког праћења болесница било је 119 месеци (опсег 109-126 месеци). У табели 2 приказани су резултати клиничког праћења у односу на појаву релапса болести. Није било статистички значајне разлике у појави релапса између три групе испитаница.

Слободно време до појаве болести било је 68,6 месеци у првој и трећој групи, а 88,8 месеци у другој групи болесница. Није забележена статистички значајна разлика у трајању овог интервала између група, мада је највећи број болесница без релапса болести био у групама које су примале хормонску терапију.

Анализа укупног преживљавања испитаница све три групе није показала статистички значајну разлику (Графикон 1). На графикону 2 приказано је укупно преживљавање свих 36 испитаница, на којем се уочава да је скоро 50% жена преживело десет година.

Ниво стероидних рецептора и ефикасност аблације јајника

Слободно време до појаве болести у односу на стање стероидних рецептора (ER+, са подгрупама ER+/ПР- и ER+/ПР+) није показало статистички значајну разлику у групама испитаница. Ни у укупном преживљавању међу посматраним групама болесница (ER+, са подгрупама ER+/ПР- и ER+/ПР+) није било разлике, али се ипак запажа да у групама испитаница које су уз хемиотерапију примале и хормонску терапију постоје болеснице чије се стање још клинички прати (Графикон 3).

Старост болесница и преживљавање

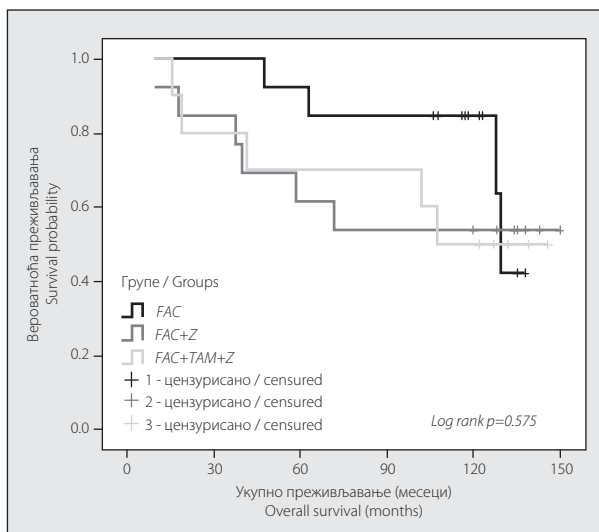
Слободно време до појаве болести и укупно преживљавање болесница анализирани су и у односу на њихову старост (млађе и старије од 40 година). Статистички значајне разлике између три групе болесница, када је реч о овом параметру, није било (Графикони 4, 5, 6 и 7).

Примена хормонске терапије и преживљавање

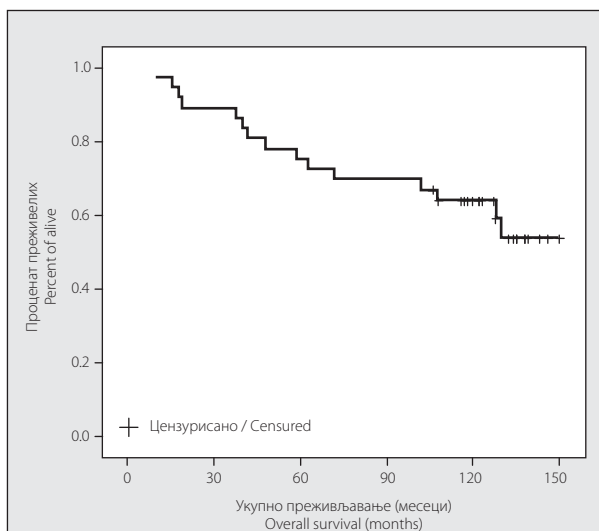
Ако се посматрају слободно време до појаве болести и укупно преживљавање у односу на примену хормонске терапије (прва група према друге две групе), не уочава се статистички значајна разлика (Графикони 8 и 9).

Аменореја

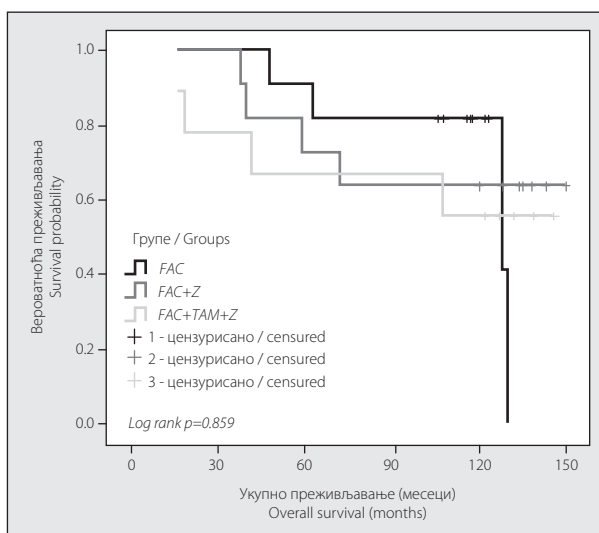
Анализирана је појава аменореје код свих 36 болесница према слободном времену до појаве болести и укупно преживљавању. Статистички значајна разлика ни-



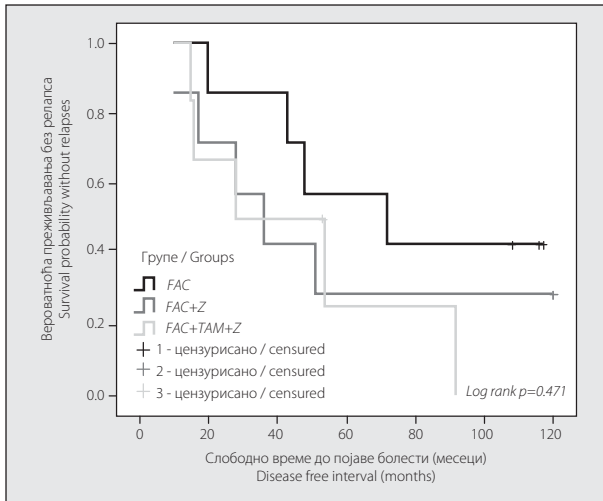
Графикон 1. Укупно преживљавање у све три групе болесница
Graph 1. Overall survival in all three groups of patients



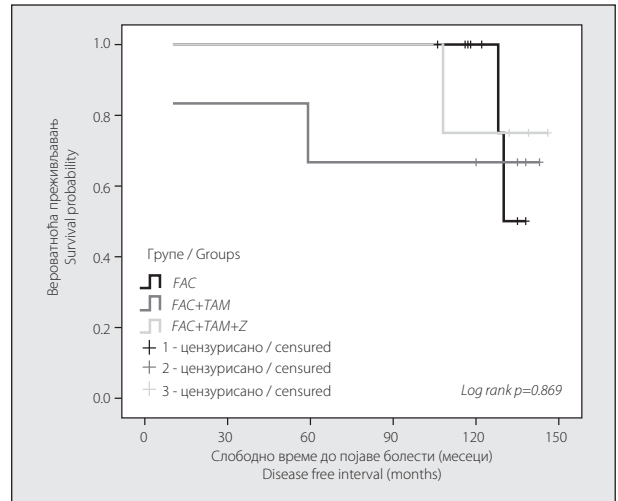
Графикон 2. Укупно преживљавање свих испитаница
Graph 2. Overall survival of all patients



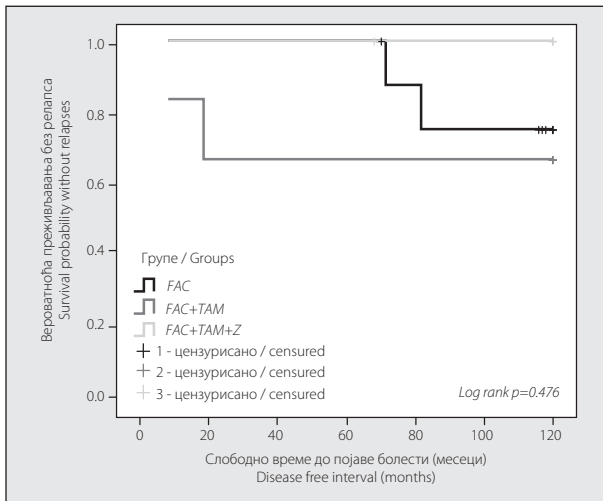
Графикон 3. Укупно преживљавање код ER позитивних болесница у све три групе
Graph 3. Overall survival in ER positive patients in all three groups



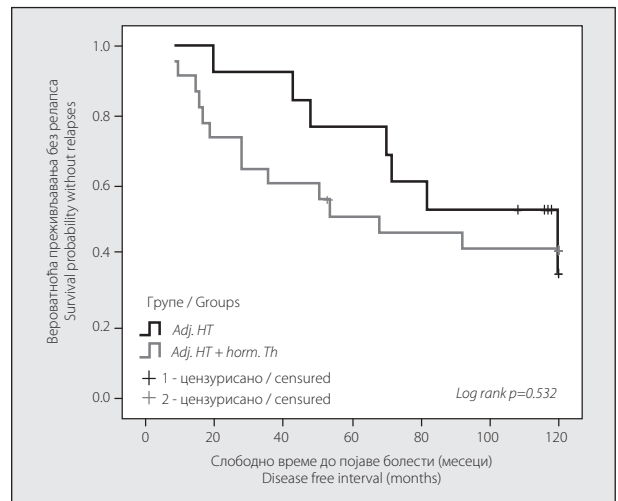
Графикон 4. Слободно време до појаве болести код болесница млађих од 40 година у све три групе
Graph 4. Disease-free interval in patients younger than 40 years in all three groups



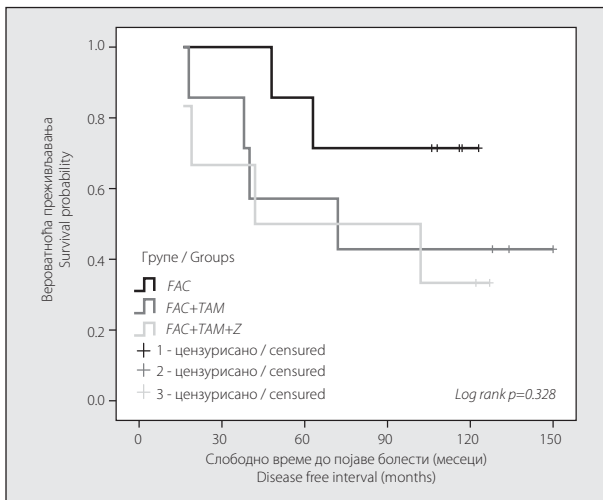
Графикон 7. Укупно преживљавање болесница старијих од 40 година у све три групе
Graph 7. Overall survival of patients older than 40 years in all three groups



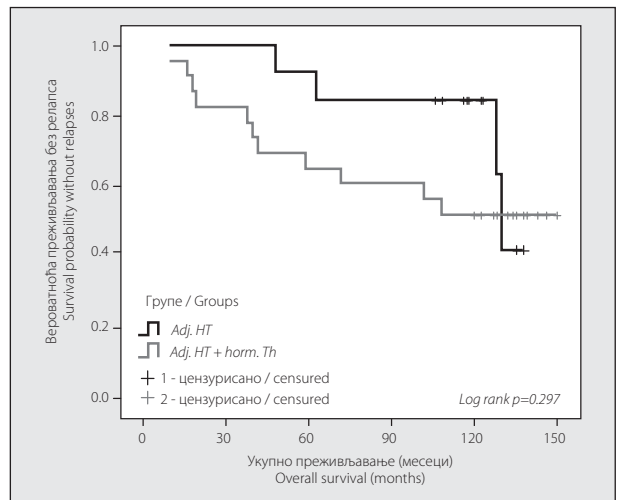
Графикон 5. Слободно време до појаве болести код болесница старијих од 40 година у све три групе
Graph 5. Disease-free interval in patients older than 40 years in all three groups



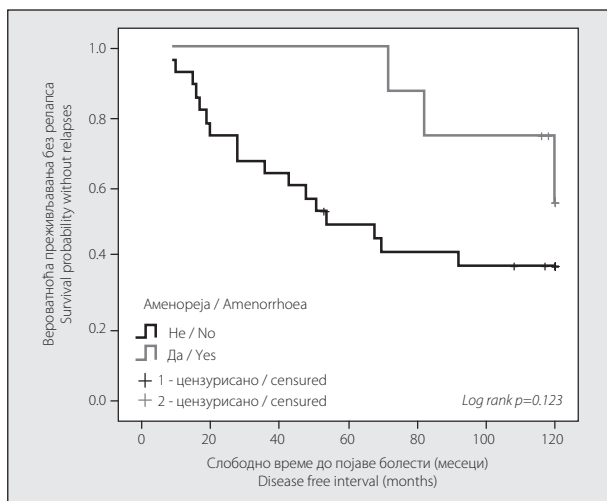
Графикон 8. Слободно време до појаве болести у односу на примену хормонске терапије
Graph 8. Disease-free interval regarding hormonal therapy



Графикон 6. Укупно преживљавање болесница млађих од 40 година у све три групе
Graph 6. Overall survival of patients younger than 40 years in all three groups



Графикон 9. Укупно преживљавање у односу на примену хормонске терапије
Graph 9. Overall survival regarding hormonal therapy



Графикон 10. Слободно време до појаве болести у односу на аменореју након хемиотерапије

Graph 10. Disease-free interval regarding amenorrhoea after chemotherapy

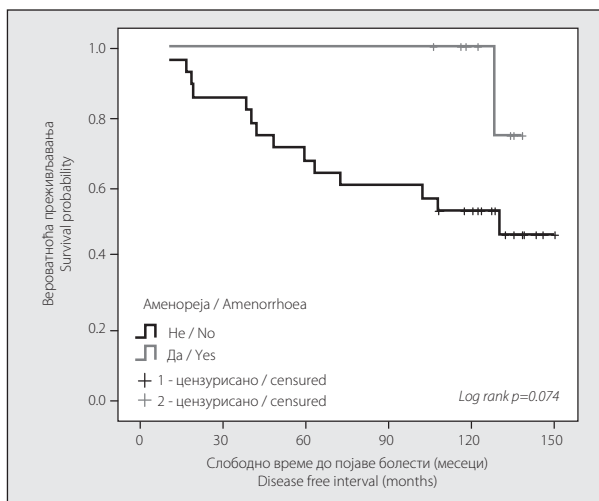
је показана (Графикон 10). Запажа се тренд продуженог преживљавања у групи испитаница с аменорејом, али он није достигао статистички значајан ниво. Укупно преживљавање је такође било нешто боље код болесница код којих је постигнута трајна аменореја након примене хемиотерапије у односу на оне које су имале уредну менструацију. Међутим, на овом малом броју испитаница није уочена статистички значајна разлика, мада се показује тренд продуженог преживљавања ($p=0,074$) (Графикон 11).

Анализом учесталости аменореје настале током адјувантне хемиотерапије код болесница запажено је да постоји тренд ($p=0,057$) ка значајно чешћем настанку аменореје код старијих од 40 година, док је код млађих болесница она изузетно ретка (Табела 3). Поред тога, ни код једне од седам болесница млађих од 35 година нису се испојили поремећаји менструалног циклуса током хемиотерапије.

ДИСКУСИЈА

Ефикасност хормонске терапије у лечењу жена од хормонски зависног карцинома дојке је позната: адјувантна хормонска терапија недвосмислено повећава вероватноћу излечења [5, 10]. Код жена у пременопаузи с хормонски зависним карциномом дојке антиестроген и супресија функције јајника прихваћени су као стандардни облици хормонске терапије. Ипак, из доступне литературе није сасвим јасно да ли додавање аблације јајника антиестрогену код ових болесница, које су лечене адјувантном хемиотерапијом, додатно доприноси могућности излечења [11].

У нашем истраживању је испитивана корист од комбиноване хемиотерапије и хормонске терапије код 36 болесница у пременопаузи с карциномом дојке, распоређених у три групе према терапији коју су примале (FAC; FAC и гoserелин; FAC, гoserелин и тамоксифен). Анализирани су слободно време до појаве бо-



Графикон 11. Укупно преживљавање у односу на аменореју након хемиотерапије

Graph 11. Overall survival regarding amenorrhoea after chemotherapy

Табела 3. Аменореја изазвана хемиотерапијом у зависности од старости болесница

Table 3. Chemotherapy induced amenorrhoea regarding patients' age

Старост (године) Age (years)	Аменореја Amenorrhoea		Укупно Total
	Да Yes	Не No	
<40	1 (6.5%)	14 (93.0%)	15 (100.0%)
≥40	7 (33.0%)	14 (67.0%)	21 (100.0%)

$\chi^2=3.6; p=0.057$

лести и укупно преживљавање болесница током десетогодишњег периода клиничког праћења. Резултати студије нису могли да покажу корист од додавања аблације јајника постојећој терапији, јер је испитивана група била мала и зато што није издвојена терапијска грана FAC и тамоксифен. Слични резултати добијени су и у рандомизираној студији која је обухватила 926 жена у пременопаузи с раним карциномом дојке које су претходно лечене адјувантном хемиотерапијом, а којима је додата адјувантна супресија функције јајника [12].

У прегледу Колаборативне групе за рани карцином дојке (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG), који је укључио пет студија с укупно 933 болеснице код које је испитивана улога супресије функције јајника након адјувантне хемиотерапије, смањење морталитета је било само 8% и није било статистички значајно ($p>0,10$) [13]. Студија Међународне групе за карцином дојке (International Breast Cancer Study Group) обухватила је 1.063 болеснице које су сврстане у три групе према адјувантној терапији коју су примале: гoserелин током две године, шест циклуса класичног CMF протокола и CMF протокол праћен једноипогодишњом применом гoserелина. Резултати истраживања ове три групе испитаница нису открили статистички значајну разлику међу групама у погледу слободног времена до појаве болести и стопе укупног преживљавања. Међутим, када је анализирана подгрупа жена млађих од 40 година с пози-

тивним ER рецепторским статусом, корист је учена у комбинованом секвенцијалном режиму ($p=0,02$) [14]. Студија Источне кооперативне онколошке групе (*Eastern Cooperative Oncology Group E5188-INT-0101*) [15] обухватила је 1.504 болеснице сврстане у три групе према терапији коју су примале. Прва група је добијала само FAC хемиотерапију, друга FAC хемиотерапију и гoserелин током пет година, док је трећа група добијала FAC хемиотерапију уз петогодишњу примену гoserелина и тамоксифена. Резултати овог истраживања су показали да додавање само гoserелина није значајно смањило проценат релапса болести ($p=0,25$), али зато додавање и гoserелина и тамоксифена јесте ($p<0,01$). Разлика у укупном преживљавању ових болесница, међутим, није била статистички значајна (средње време клиничког праћења било је десет година).

Хемиотерапија изазива аменореју код око 60% жена у пременопаузи с карциномом дојке које су биле подвргнуте адјувантном третману [13, 16]. Слободно време без болести је дуже код жена с позитивним стероидним рецепторима у примарном тумору и с аменорејом у односу на жене код којих су стероидни рецептори позитивни и које имају уредну менструацију [10, 12, 17]. Корист од аблације јајника код жена у пременопаузи с карциномом дојке приказана је и у метаанализи *EBCTCG* [10]. Показано је да корист од аблације јајника имају управо болеснице с позитивним ER рецепторским статусом. У нашем раду није испитивана ефикасност терапије у подгрупама жена с позитивним, односно негативним ER рецепторским статусом због малог броја испитаница у тим групама.

У многим студијама је доказано да корист од додавања *LHRH* аналога хемиотерапији (FAC) могу имати жене млађе од 40 година код којих се није испољила аменореја након FAC терапије или жене које су имале пременопаузне нивое естрадиола [6, 18, 19]. Ефикасност аблације јајника као адјувантне терапије жена у пременопаузи с раним карциномом дојке доказана је оксфордском метаанализом 1996. године [10]. Метаанализа је показала да аблација јајника код жена млађих од 50 године значајно продужава и слободно време до појаве болести и укупно преживљавање у поређењу с контролном групом испитаница (без адјувантне терапије) уз смањење годишње стопе релапса болести за 25% и стопе смртности за 24%.

Многе студије су показале дуже време без болести и укупно преживљавање код болесница које су примале *LHRH* агонист и тамоксифен у односу на групу испи-

таница које су примале стандардну адјувантну терапију, укључујући и адјувантну хемиотерапију [20, 21].

Студија *ZIPP (Zoladex In Premenopausal Patients)* [21] је испитивала ефекат додавања гoserелина стандардном лечењу (радикална операција, зрачна терапија после операције, тамоксифен, хемиотерапија). У истраживање је укључено укупно 2.710 болесница млађих од 50 година, без обзира на стање лимфних чворова и стероидних рецептора. Након средњег времена клиничког надгледања од 66 месеци уочено је значајно боље преживљавање без релапса болести ($p=0,001$) и значајно боље укупно преживљавање ($p=0,04$) у групи испитаница које су примале гoserелин. Највећи утицај примене гoserелина био је у подгрупи болесница са ER позитивним туморима које нису примале хемиотерапију.

Консензус постигнут у Сент Галену 2005. године о лечењу раног карцинома дојке предвиђа примену адјувантне ендокрине терапије (*LHRH* агонист, тамоксифен) са применом адјувантне хемиотерапије код жена у пременопаузи с рецепторски позитивним туморима дојке (без обзира на стање лимфних чворова) или без хемиотерапије [14]. Према томе, у изабраним случајевима нодус-позитивних болесница у обзир долази примена само хормонске терапије (што зависи од рецепторског стања тумора, старости болеснице, придружених обољења и њене предиспозиције за одређену врсту терапије).

ЗАКЉУЧАК

Аблацију јајника било којом методом требало би применити што раније у оквиру лечења раног карцинома дојке, нарочито код жена код којих се не очекује аменореја услед хемиотерапије, тј. код врло младих болесница. Имајући у виду високу цену *LHRH* аналога, њихова примена у нашој земљи је ограничена и није могућа код свих жена у пременопаузи које болују од карцинома дојке с ендокриносензитивним тумором. Постоје, међутим, најмање три разлога због којих би требало да се примењују ови аналози, а не билатерална оваријектомија или кастрација јајника зрачењем. Прво, избегава се рана менопауза са свим својим последицама (губитак коштане масе, оболевање од кардиоваскуларних болести и психолошки проблеми). Друго, избегава се губитак фертилитета код веома младих жена с карциномом дојке, поготово код оних које нису рађале. И треће, чува се фертилитет свих болесница које су биле изложене адјувантној хемиотерапији.

ЛИТЕРАТУРА

1. Izveštaj Hospitalnog registra za rak za 2003. godinu. Beograd: Odeljenje epidemiologije i prevencije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije; 2004.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472):1687-717.
3. Therliat RL, Sellin RV. Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994; 16:149-52.
4. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grebier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast cancer during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*. 1998; 83:698-705.

5. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet*. 1983; i(8319):257-61.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998; 351(9114):1451-67.
7. Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapy for very young patients. *Breast*. 2003; 12(6):509-15.
8. Brzaković P, Bošan N, Savić Lj, Milićević D. Vrednost profilaktične kastracije u kombinovanom lečenju ranih stadijuma raka dojke. *Radiol lug*. 1975; 2:163-6.
9. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue, goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1995; 31A:137-42.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*. 1996; 348(9036):1189-96.
11. Prowel TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist*. 2004; 9(5):507-17.
12. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005; 16(3):389-96.
13. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(10):1569-83.
14. Nešković-Konstantinović Z. Sistemska terapija metastatskog karcinoma dojke. Udruženje onkoloških hirurga. Peti simpozijum „Lečenje metastatske bolesti“. Kopaonik, 14-17 Sep 2006.
15. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD. 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; 23:5973-82.
16. Pritchard K. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women. *Breast Cancer Res*. 2005; 7:70-6.
17. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Study Group (IBSG) Trial VI. *Eur J Cancer*. 1998; 34:632-40.
18. Nešković-Konstantinović Z. Značaj receptora za estrogen, progesteron i epidermalni faktor rasta u proceni prognoze i predviđanju odgovora na sistemska lečenje raka dojke [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
19. Nešković-Konstantinović Z. Predviđanje terapijskog odgovora kod karcinoma dojke – faktori predikcije. *Srp Arh Celok Lek*. 1999; 127(3-4):131-6.
20. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, metotrexate, and fluorouracil: evidence superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4621-7.
21. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjöld B, et al. ZIPP International Collaborator's Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer*. 2006; 42:895-904.

The Role of Hormonal Ovarian Ablation in Adjuvant Treatment of Premenopausal Breast Cancer

Zafir Murtezani¹, Zora Nešković-Konstantinović², Nataša Stanislavljević¹, Vladimir Kovčin¹

¹Clinical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

²Institute for Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Breast cancer is the most frequent malignant disease in women with about 25% compared to all malignant tumours. Chemotherapy, antiestrogen and ovarian ablation/suppression present effective adjuvant approach for premenopausal women diagnosed with hormonal depended, operable breast cancer.

Objective To evaluate benefits of combined chemo/hormonal therapy that is undutiful, but optimal application has not yet been clearly determined.

Methods Thirty-six women were divided into three therapy groups. The first group (13 women) was treated with six cycles of adjuvant FAC chemotherapy followed by regular check-ups; the second group (13 women) after six cycles of adjuvant FAC chemotherapy continued treatment with a two-year application of goserelin given by subcutaneous injections (FAC-Z); the third group (10 women), after six cycles of adjuvant FAC chemotherapy continued with once per month application of gorse-

lin for two years and a daily application of 20 mg tamoxifen for five years (FAC-Z-T). The length of overall disease free period and survival were analyzed in all three groups.

Results The benefit of LH-RH analogues in premenopausal women with hormone-dependent breast cancer was found to be low, and probably limited to smaller subgroups of patients, possibly such as those with either both steroid receptors positive (ER and PR) or those with an extremely high level of steroid receptors. In our paper, analyses of such subgroups could not be performed due to a small sample of patients. The effect of therapy is better in patients, who developed amenorrhoea, regardless of the type of later hormonal therapy.

Conclusion Ovarial ablation, whatever the method, should be probably applied as early as possible within the treatment of early breast cancer, especially in patients in whom chemotherapy induced amenorrhoea is not expected, i.e. in very young female patients.

Keywords: breast cancer; premenopause; ovarians