10.21518/2079-701X-2018-10-118-126

И.Б. КОНОНЕНКО[1], к.м.н., **А.В. СНЕГОВОЙ[1],** д.м.н., **Е.И. КОВАЛЕНКО[1],** к.м.н., **Л.В. МАНЗЮК[1],** д.м.н., профессор, **В.Ю. СЕЛЬЧУК[2],** д.м.н., профессор
[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН

ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы после адъювантной химиотерапии для женщин моложе 35 лет или старше, но при наличии хотя бы одного фактора высокого риска рецидива доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Однако отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксичной химиотерапии, особенно у женщин в перименопаузе, значительно затрудняет выбор правильной тактики эндокринотерапии. Несмотря на доказанную эффективность в исследованиях SOFT и TEXT ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии рака молочной железы у женщин с сохраненной функцией яичников, по мнению многих экспертов, данная тактика требует более дифференцированного подхода.

На основании международных исследований, имеющихся в литературе, по особенностям менструального цикла у женщин с гормоночувствительным раком молочной железы после химиотерапии были выделены относительные факторы (критерии STRAW, возраст, гонадотоксичность химиотерапии) определения вероятности восстановления функции яичников. Внедрение данных методов оценки овариальной функции после химиотерапии у женщин в пременопаузе в клинические рекомендации по адъювантному лечению раннего рака молочной железы, возможно, сделает выбор в пользу овариальной супрессии более обоснованным не только с клинической, но и с физиологической точки зрения.

Ключевые слова: *рак молочной железы, пременопауза, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы.*

I.B. KONONENKO[1], A.V. SNEGOVOI[1], E.I. KOVALENKO[1], L.V. MANZYUK[1], V.Yu. SELCHUK[2]
[1] N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

IMPORTANCE OF EVALUATION OF OVARIAN FUNCTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER WHEN USING ENDOCRINOTHERAPY

The randomized clinical trials showed the effectiveness of the addition of ovarian suppression to tamoxifen or to aromatase inhibitors after adjuvant chemotherapy in women younger or older than 35 years, but with at least one high-risk factor for recurrence.

However, the lack of clear criteria for evaluating the ovarian function after gonadotoxic chemotherapy, especially in women in the perimenopause, significantly complicates the choice of the right tactics for endocrine therapy. Despite proven efficacy of aromatase inhibitors as part of the adjuvant breast cancer therapy in women with preserved ovarian function in SOFT and TEXT trials, this tactic requires a more differentiated approach, according to many experts.

The relative factors (STRAW criteria, age, gonadotoxicity of chemotherapy) for determining the probability of restoration of ovarian function after the chemotherapy were determined using the characteristics of the menstrual cycle in women with hormone-sensitive breast cancer based on the international trials available in the literature. The introduction of these methods for evaluating the ovarian function after chemotherapy in premenopausal women into the clinical guidelines for the adjuvant management of early breast cancer may make the choice of ovarian suppression more appropriate not only from the clinical, but also from the physiological point of view.

Keywords: *breast cancer, premenopause, ovarian suppression, aromatase inhibitors.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое онкологическое заболевание у женщин во многих странах мира. Примерно 40–50% опухолей диагностируется до наступления менопаузы или в репродуктивном возрасте [1, 2].

Выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии у таких женщин зависит не только от клинических и биологических характеристик опухоли, но и от состояния овариальной функции [3]. Поэтому оценка менструального статуса у пациенток репродуктивного возраста, получающих противоопухолевую химио- или гормонотерапию, очень важна. Однако многолетние дискуссии о необходимости дополнительной овариальной супрессии (ОС) женщинам моложе 50 лет оставляют больше вопросов, чем ответов.

После включения химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в стандарты адъювантного лечения РМЖ роль дополнительной ОС оказалась не ясна. Применение этих методов ассоциируется с прекращением менструации и часто – выключением функции яичников (ВФЯ) [4, 5]. Два крупных метаанализа 2007 и 2009 гг., включающих 30 исследований и 25 000 пациенток, а также итоговый обзор группы Cancer Care Ontario, не продемонстрировали преимущества по эффективности от добавления овариальной супрессии к стандартным

методам адъювантной терапии (тамоксифен ± химиотерапия) [6, 7]. В результате авторитетные экспертные группы признали прием тамоксифена в течение 5 лет оптимальным методом адъювантной эндокринотерапии для женщин в перименопаузе [8, 9]. Однако большинство экспертов полагают, что полученные данные недостаточно объективны для окончательных выводов, так как исследования имели различный дизайн и критерии оценки менструального статуса [6, 10].

В 2014 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), оценивающих роль добавления ОС к адъювантной гормонотерапии у пациенток с сохраненной овариальной функцией. Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ингибиторам ароматазы. [11]. Принимая во внимание полученные результаты и клиническую значимость исследований TEXT и SOFT, на 14-й Международной конференции по РМЖ в Санкт-Галлене большинство экспертов проголосовали в пользу добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы после адъювантной химиотерапии пациенткам в возрасте моложе 35 лет. Для женщин ≥ 35 лет назначение овариальной супрессии целесообразно при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола после адъювантной химиотерапии, а также пациенткам с неблагоприятными факторами прогноза – метастатическое поражение ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов, высокая степень злокачественности первичной опухоли (G3) [12]. Теоретически эти рекомендации позволяют выбрать целевую популяцию больных для выключения функции яичников. Однако, как и ранее, в этих исследованиях не представлены четкие критерии оценки овариальной функции после химиотерапии, а это имеет принципиальное значение.

АМЕНОРЕЯ И МЕНОПАУЗА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (АИХ И МИХ)

Нарушение функции яичников на фоне химиотерапии, прежде всего, связано с цитотоксическим повреждением – воздействием на гормонопродуцирующие клетки (гранулезные и тека-клетки) [13, 14]. Кроме того, химиотерапия оказывает непрямое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему и способствует развитию гипогонадизма [15]. В результате нарушается менструальный цикл или развивается аменорея [14, 16].

Существуют различные временные интервалы определения аменореи. Общепринятым считается отсутствие менструального цикла в течение 3 и более месяцев на фоне химиотерапии и менее 12 месяцев после окончания у женщин с нормальным менструальным циклом до начала лечения [15, 17].

В ряде случаев аменорея может быть необратимой, что расценивается как наступление менопаузы.

Менопауза – это фиксированное во времени событие, свидетельствующее о прекращении функции яичников. Средний возраст наступления менопаузы для здоровой популяции составляет 52 года [18]. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно – спустя 12 месяцев отсутствия менструации [19]. По терминологии ВОЗ, менопауза, индуцированная химиотерапией, – это аменорея продолжительностью более 12 месяцев после окончания химиотерапии [20]. Однако к данному определению следует относиться с осторожностью, поскольку отсутствие менструации и менопаузальный уровень половых гормонов, определяемый через 12 и более месяцев от последней менструации у пациенток, получавших химиотерапию, может быть только суррогатным маркером истинной менопаузы. Оставшиеся жизнеспособные фолликулы могут выходить из примордиального пула иногда и через годы после окончания химиотерапии с восстановлением уровня гонадотропинов до пременопаузальных значений и менструального цикла [16, 21].

Выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии у таких женщин зависит не только от клинических и биологических характеристик опухоли, но и от состояния овариальной функции

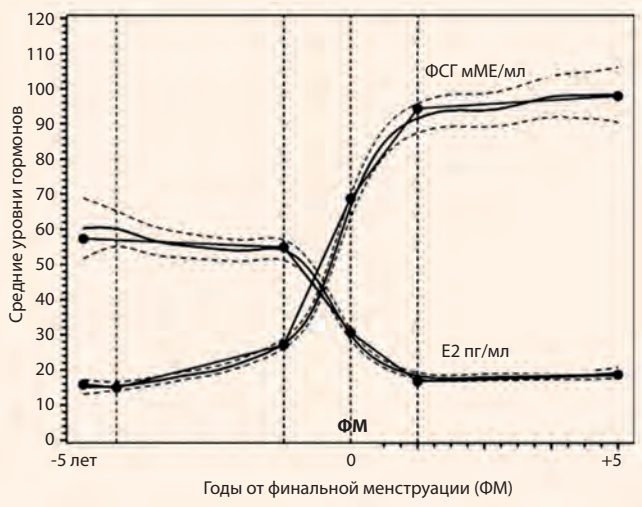
К сожалению, абсолютные пограничные значения гормонов, гарантирующие необратимость процесса, не установлены, поэтому оценить истинный менструальный цикл непосредственно после химиотерапии бывает затруднительно [22, 23].

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Существует три физиологически важных эстрогена: эстрон (E1), эстрадиол (E2) и эстриол (E3). Яичники секретируют вдвое больше эстрадиола, который характеризуется наивысшей биологической активностью по сравнению с эстроном. Последний обладает лишь 10%-ной эстрогенной активностью по сравнению с эстрадиолом и поэтому не является клинически значимым. Эстриол – наименее активный из трех указанных эстрогенов. Синтез эстрогенов в гранулезных клетках яичников контролируется фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза по принципу обратной связи.

Возрастные изменения в репродуктивной системе в основном определяются процессами, происходящими в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. К концу репродуктивного периода логарифмическое снижение числа гранулезных клеток сопровождается истощением запаса ооцитов, прекращением фолликулогенеза и снижением продукции эстрадиола, что соответствует периоду перехода в менопаузу. После наступления финальной менструации (ФМ) и в период менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (< 20 пг/мл) и сопровождается стойким повышением уровня ФСГ (*рис. 1*) [24].

Рисунок 1. Средние популяционные изменения гормональной активности у женщин



Для определения этапа менопаузального перехода (МП) у здоровых женщин наиболее информативными биомаркерами являются эстрадиол, ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ). Другие репродуктивные гормоны, включая лютеинизирующий гормон, прогестерон также изучались, но оказались недостаточно информативны [25]. Уровень половых гормонов обычно коррелирует с возрастом женщины, но не всегда такая закономерность является абсолютной. Например, у женщин в постменопаузе с ожирением эстрадиол может быть высоким из-за повышенной ароматазной активности клеток жировой ткани, в то время как никотин и его метаболит котинин, ингибирующий ароматазу, приводит к снижению уровня эстрадиола у молодых курящих женщин [26, 27].

Химиотерапия является одним из факторов, негативно влияющих на определение истинной гормональной активности яичников. В результате прямого цитотоксического повреждения яичников часто наблюдается снижение эстрадиола, АМГ и, как следствие, повышение уровня ФСГ независимо от возраста женщины. Практическая ценность определения АМГ доказана для оценки прогноза сохранения фертильности, поскольку этот гормон строго коррелирует с числом антральных фолликулов и его снижение наблюдается уже за 3–6 лет до менопаузы [28, 29].

Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии наибольшее значение имеет оценка уровня эстрадиола и ФСГ. Однако определение этих гормонов в сыворотке крови и интерпретация полученных результатов в клинической практике оказались непростой задачей. Чувствительность традиционного иммуногистохимического (ИГХ) метода оценки недостаточно высока, и частота ложных результатов может достигать 25–40% [27]. Наиболее современным методом определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, которая обеспечивает практически 100%-ную специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала. Но доступность этого метода ограниченна, и не все лаборатории оснащены таким оборудованием.

К тому же не установлены пограничные количественные значения маркеров репродуктивной системы, отражающие истинное состояние овариальной функции после химиотерапии.

Поэтому при отсутствии точных методов оценки гормональной активности яичников после химиотерапии у женщин в перименопаузе существует необходимость изучения других предикторов состояния овариальной функции [30, 31].

ПРЕДИКТОРЫ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Оценка состояния репродуктивной системы до начала химиотерапии, особенно у пациенток в перименопаузе, имеет важное клиническое значение.

В 2001 г. рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop STRAW) разработана система критериев, оценивающих разные возрастные периоды функционирования репродуктивной системы. Согласно последнему пересмотру в 2011 г. (STRAW+10), жизнь взрослой женщины делиться на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т. е. этап перехода в менопаузу, и постменопауза. Эти три стадии в целом включают семь этапов, при этом нулевой точкой является финальная менструация (*рис. 2*) [24]. Для характеристики этих этапов учитывают менструальный цикл, биохимические показатели и клинические симптомы.

Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ингибиторам ароматазы

Отсутствие стандартизированных аналитических методов определения количественных значений биомаркеров ограничило их включение в критерии STRAW+10, за исключением уровня ФСГ, определяемого в поздней переходной стадии. По статистике, большинство женщин с гормонопозитивным РМЖ находятся в состоянии менопаузального перехода, который характеризуется вариабельностью продолжительности менструальных циклов и колебаниями уровня половых гормонов. Определение состояния овариальной функции у таких женщин после проведения адъювантной химиотерапии крайне затруднено. Состояние репродуктивной системы женщины до начала химиотерапии может быть одним из предикторов овариальной функции после химиотерапии. Особенно важно идентифицировать поздний этап менопаузального перехода (аменорея ≥60 дней, вариабельность менструальных циклов и уровня гормонов).

Назначение таким женщинам овариальной супрессии нецелесообразно, так как вероятность восстановления овариальной функции яичников после химиотерапии у них очень низка [25].

Важным предиктором овариальной функции является возраст [30, 31].

Коррелирующий с ним фолликулярный пул предопределяет чувствительность яичников к цитотоксическому повреждению и предрасположенность оставшихся ооцитов к апоптозу [32].

По данным литературы, риск развития аменореи, индуцированной химиотерапией у женщин моложе 40 лет, варьирует от 0 до 60%, а в возрасте 40 лет и старше – от 40 до 100% [33]. Восстановление менструации после химиотерапии чаще наблюдается у женщин более молодого возраста и реже после 40 лет [16].

В исследовании IBCSGIV проведение наиболее гонадотоксичного адъювантного режима CMF (3–9 циклов) ассоциировалось с развитием аменореи у большинства женщин. Восстановление менструации отмечалось у 43% пациенток моложе 40 лет и лишь у 9% в возрасте старше 40 лет [34].

В другом исследовании NSABPB30 проанализировано 708 пациенток РМЖ, которым проводилась адъювантная химиотерапия антрациклинами и доцетакселом. Восстановление менструации в течение 24 месяцев после химиотерапии наблюдалось у 45,3, 10,9 и 3,2% пациенток в возрасте моложе 40 лет, 40–50 и старше 50 лет соответственно [35].

В проспективном исследовании Jeanne A. Petrek с соавтор. [36] оценили овариальную функцию после адъювантной химиотерапии у 595 женщин РМЖ в возрасте от 20 до 45 лет. В течение года после окончания химиотерапии менструация восстановилась у 87% пациенток моложе 35 лет и лишь у 28% в возрасте 40 лет и старше. В исследовании возраст женщин достоверно коррелировал с менструальным циклом (p<0,001). На *рисунке 3* представлена корреляция возраста и менструального цикла.

Наиболее современным методом определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, которая обеспечивает практически 100%-ную специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала

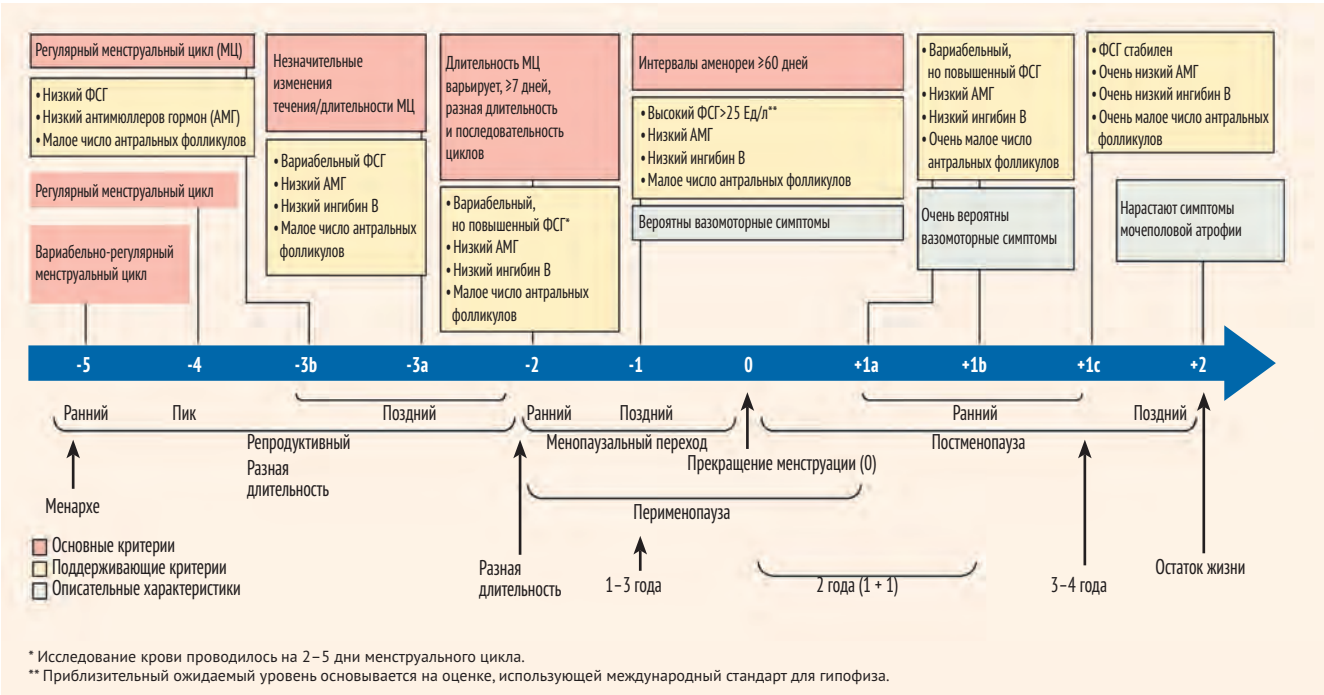
Проникновение противоопухолевых препаратов через гематофолликулярный барьер и повреждающее воздействие на гормонопродуцирующие клетки яичников зависит от вида цитостатика и дозы [30].

Эффективность современных режимов химиотерапии обусловлена включением в схему двух и более противоопухолевых агентов, что достоверно коррелирует со степенью нарушения функции яичников [37].

Bines J. с соавт. показали, что более длительная аменорея ассоциируется с режимами CMF, CEF/CAF по сравнению с режимом AC [15].

Гонадотоксичность таксанов, входящих в стандарты адъювантной химиотерапии, четко не установлена. Частота аменореи отличается в разных исследованиях.

Рисунок 2. STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщин



* Исследование крови проводилось на 2–5 дни менструального цикла.
** Приблизительный ожидаемый уровень основывается на оценке, использующей международный стандарт для гипофиза.

Возможно, это связано с тем, что в адъювантном режиме таксаны применяются конкурентно или последовательно с антрациклинами и циклофосфаном [38]. Сравнение комбинации АС с последующим доцетакселом, ТАС или АТ показало, что последний режим ассоциируется с меньшим риском развития аменореи: 69,8%, 57,7%, 37,9% соответственно. Аменорея, индуцированная таксанами, обычно носит обратимый характер, и менструальный цикл восстанавливается в течение 12 месяцев после химиотерапии [39].

Интересные данные были получены в исследовании Jeanne A. Petrek. Оказалось, что после режима CMF, признанного наиболее гонадотоксичным, менструальный цикл восстанавливается в течение месяца у половины женщин (48%). Однако к 3 годам наблюдения в этом исследовании количество менструирующих женщин снизилось до 18%. В то же время после антрациклинов и таксанов отмечена другая тенденция: через месяц лишь у 20% восстановилась менструация, однако к концу наблюдения количество менструирующих женщин увеличилось практически 3 раза (*рис. 4*) [36, 40]. Полученные данные могут представлять практическую ценность при оценке перспективы овариальной функции после различных режимов химиотерапии.

В 2007 г. Mark Clemons выделил группы риска развития менопаузы в зависимости от возраста и режима химиотерапии (*табл.*) [41, 42].

При отсутствии идеальных методов определения гормональной активности яичников у женщин в перименопаузе после химиотерапии относительные факторы (критерии STRAW, возраст, гонадотоксичность химиотерапии) могут помочь онкологу при выборе эндокринотерапии.

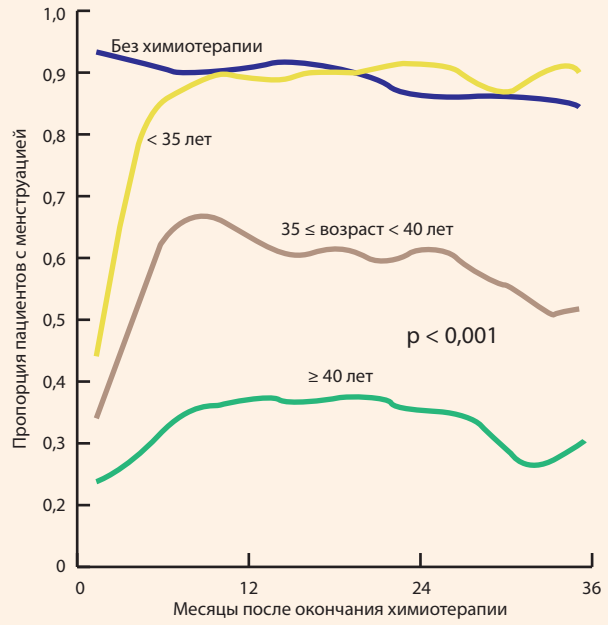
Таблица. Риск развития цитостатической менопаузы

Риск	Режим	Возраст
Высокий > 80%	CMF FEC FAC × 6 циклов	Возраст ≥40 лет
Промежуточный риск	CMF FEC FAC × 6 циклов	30–39 лет
	AC, EC × 4 Режимы с таксанами	≥40 лет
Низкий риск < 20% Отсутствие риска	CMF FEC FAC × 6 циклов AC, EC × 4	<30 лет <40 лет

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

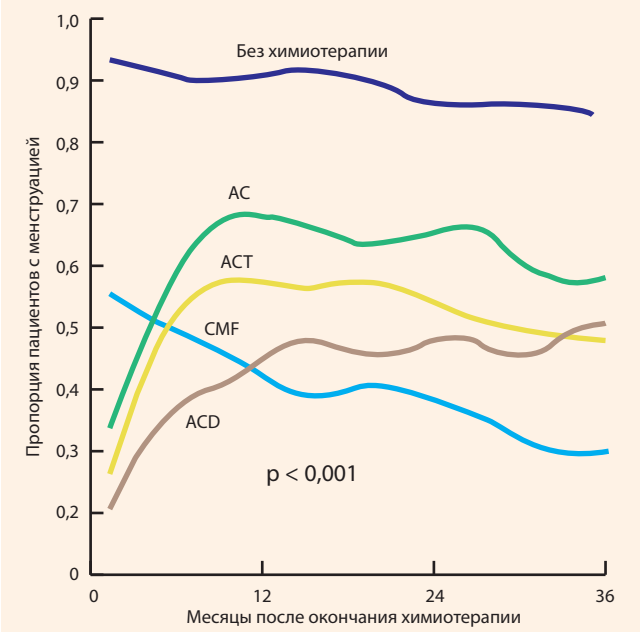
Успехи адъювантной эндокринотерапии в последние годы связаны с применением ингибиторов ароматазы (ИА) [43, 44]. У пациенток в постменопаузе ингибирование ароматизации андростендиона в надпочечниках, жировой, мышечной ткани, коже, печени обеспечивает снижение синтеза 80–95% эстрогенов. Однако у женщин репродуктивного возраста или в период перименопаузы снижение концентрации эстрогенов в крови таким путем приводит к увеличению продукции ФСГ, стимуляции функционирующих яичников и, как следствие, повышению продукции эстрадиола за счет механизма обратной связи [45].

Рисунок 3. Менструальный цикл в зависимости от возраста



Journal of clinical oncology, 2006, 24: 1045-1051.

Рисунок 4. Влияние режима химиотерапии на менструальный цикл



Petrek JA et al.

На *рисунке 5* представлен эффект стимуляции яичников ингибиторами ароматазы у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе.

В связи с тем, что прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и нежелательной беременностью, назначение ИА женщинам репродуктивного возраста или в перименопаузе не рекомендовано [45, 46].

Более надежной тактикой гормонотерапии для таких пациенток оказалось применение ингибиторов ароматазы в комбинации с синтетическим аналогом природного лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ) гипофиза (гозерелин, трипторелин, бусерелин). Позитивные результаты такой комбинации были продемонстрированы в исследованиях SOFTи TEXT [11]. Применение экземестана на фоне овариальной супрессии у пременопаузальных пациенток после проведения химиотерапии в исследовании SOFT позволило добиться 5%-ного абсолютного выигрыша в 5-летней безрецидивной выживаемости, а в группе промежуточного и высокого риска рецидива этот показатель составил от 10% до15%. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT [11, 47].

Исследования SOFT и TEXT послужили основанием для включения ингибиторов ароматазы в сочетании с овариальной супрессией практически во все международные рекомендации по адъювантной гормонотерапии рака молочной железы [48–50].

Однако многие эксперты считают, что назначение такой терапии женщинам репродуктивного возраста требует дальнейшего изучения [50–52].

С этой целью в рамках исследования SOFT выполнен дополнительный анализ SOFT-EST. У 116 пациенток были взяты образцы крови для оценки уровня фракций эстрогенов (эстрадиол E2, эстрон E1, эстрон сульфат E1S) в течение 48 месяцев терапии экземестаном + трипторелин или тамоксифеном + трипторелин [53]. Авторами были представлены результаты первых 12 месяцев наблюдения, включающие оценку эстрадиола, ФСГ, ЛГ (*рис. 6*). По результатам предварительного анализа в группе экземестан + трипторелин 66% пациенток имели более значимую редукцию (>95%) E2 по сравнению с применением тамоксифена + ОС. Однако у 34% женщин, получавших экземестан и трипторелин, уровень E2 был выше допустимого для назначения ИА (>2,72 пг/мл (> 10 пмоль/л)), что расценивалось как неоптимальная овариальная супрессия. Результаты представлены на *рисунке 6* [54].

Наиболее часто уровень эстрадиола более 2,72 отмечался у пациенток моложе 35 лет, или не получавших ХТ, или с низким уровнем ФСГ и ЛГ до лечения (для каждого $p<0,01$), а также с высоким индексом массы тела ($p = 0,05$). Поскольку финальный анализ исследования SOFT–EST будет представлен после 4 лет наблюдения, судить о влиянии неоптимальной супрессии эстрадиола на отдаленные результаты пока затруднительно.

В связи с тем, что прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и нежелательной беременностью, назначение ИА женщинам репродуктивного возраста или в перименопаузе не рекомендовано

Однако негативное влияние высокого индекса массы тела (ИМТ) у пременопаузальных пациенток на результаты терапии анастрозолом + гозерелин было продемонстрировано в исследовании ABCSG12. У этих женщин отмечался более высокий риск рецидива и риск смерти по сравнению с такой же группой больных, но получавших тамокисфен + гозерелин [55]. По мнению авторов, такие результаты могли быть обусловлены неоптимальной супрессией эстрадиола, что наиболее часто наблюдалось у женщин с превышением веса на фоне терапии анастрозолом [55].

Необходимо проведение крупномасштабных исследований с целью получения более точных данных о динамике маркеров овариальной супрессии на фоне ингиби-

Рисунок 5. **Стимуляция яичников ингибиторами ароматазы у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе**

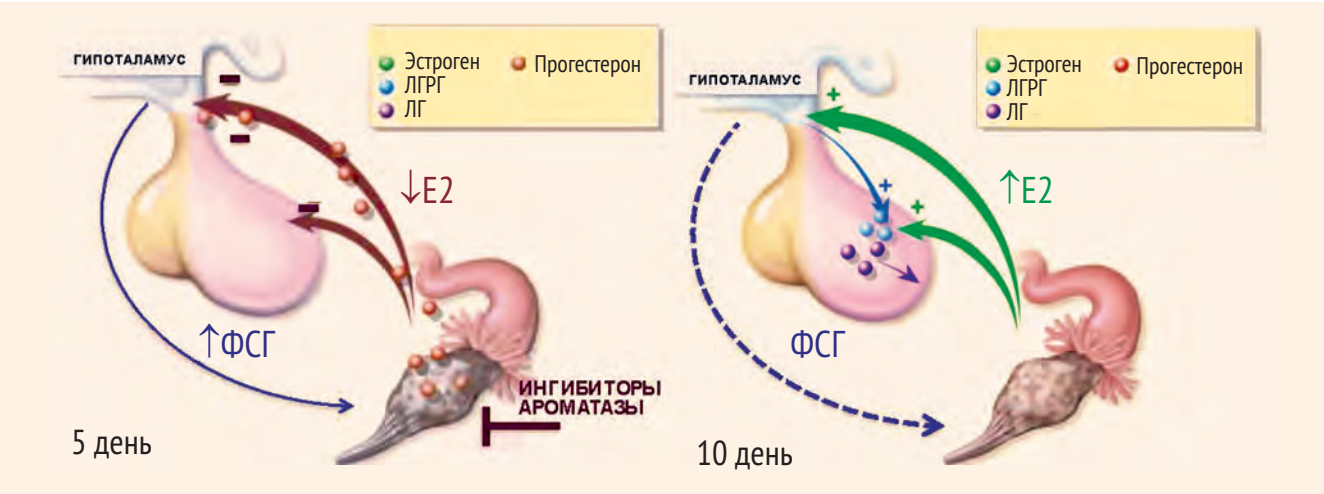
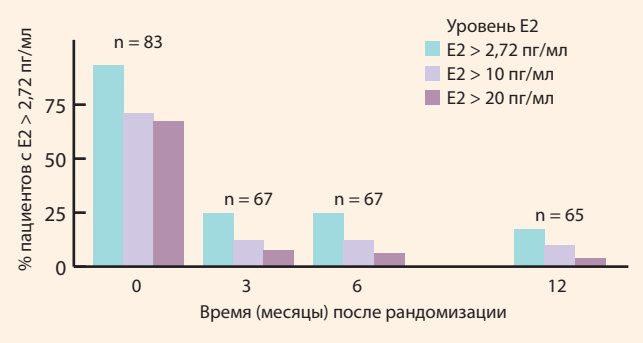


Рисунок 6. **Пациенты с уровнем E2 > 2,72 пг/мл в группе экземестан + трипторелин**



торов ароматазы в зависимости от демографических и клинических характеристик женщин и влиянии этих показателей на отдаленные результаты лечения.

С этой целью в отделении амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводиться пилотное исследование, включающее пременопаузальных женщин с гормонопозитивным раком молочной железы с показанием к «выключению» функции яичников и назначению тамоксифена или ингибиторов ароматазы. Критерии включения: пациентки, не достигшие менопаузального значения эстрадиола и ФСГ после проведения нео- или адъювантной химиотерапии. Для достижения овариальной супрессии мы выбрали агонист ГнРГ – Бусерелин-депо. При выборе учитывалась высокая биологическая активность этого препарата по сравнению с другими аналогами ГнРГ [56, 57].

Уникальная модификация молекулы обеспечивает более высокое связывающее сродство с рецепторами ГнРГ. В рамках исследования проводится мониторинг биохимических маркеров овариальной функции в определенные временные интервалы (до начала всех курсов химиотерапии, после ее завершения, после 3 введений Бусерелин-депо и на фоне терапии ингибиторами ароматазы). Результаты исследования будут опубликованы после завершения статистической обработки полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндокринотерапия раннего гормонопозитивного рака молочной железы является важным компонентом адъювантного лечения. Доказана клиническая значимость добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы для женщин в перименопаузе после адъювантной химиотерапии. Однако выбор оптимальной терапии для пациенток старше 35 лет далеко не прост, поскольку эта группа неоднородна по менструальному статусу. Ситуацию усложняет отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксичной химиотерапии. Тем не менее такие факторы, как возраст, вид и режим химиотерапии, а также показатели эстрадиола и ФСГ, позволяют определить вероятность восстановления функции яичников и назначать овариальную супрессию более обоснованно с физиологической точки зрения.

Выбор ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии рака молочной железы у женщин с сохраненной функцией яичников, несмотря на доказанную эффективность в исследованиях SOFT и TEXT, по мнению многих экспертов, требует более дифференцированного подхода.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

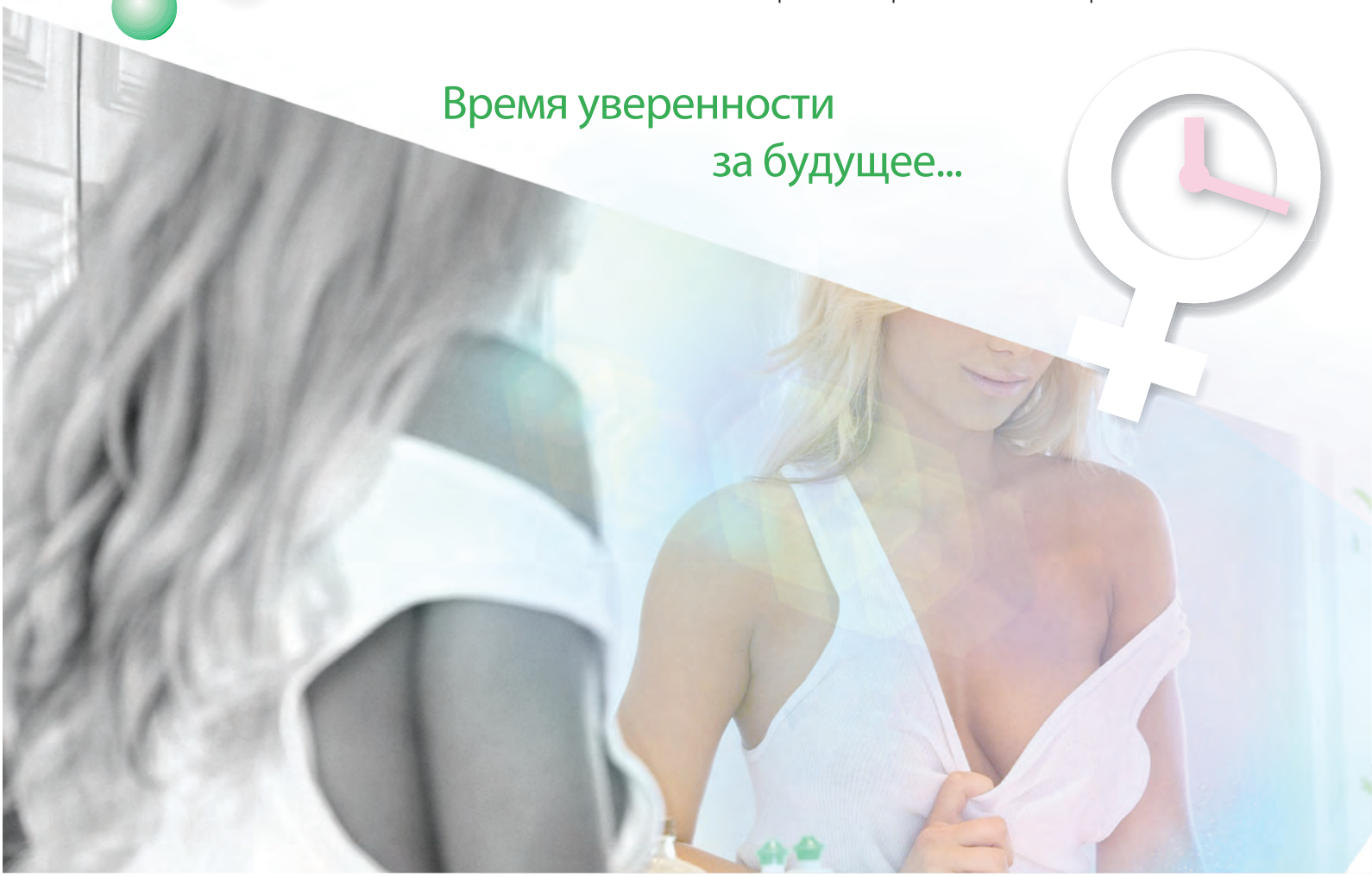
1. Berliere M, Galant Ch, Dalenc F, Duhoux FP, Leconte I, Baurain JF, Machiels JP, Dellvigne L, Fellah L, and Piette P. Chemotherapy-Related Amenorrhea in Breast Cancer: Review of the Main Published Studies, Biomarkers of Ovarian Function and Mechanisms Involved in Ovarian Toxicity. INTECH Open Access Publisher, 2011.
2. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nole F, Martinelli G and Goldhirsch A. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*, 2002, 13(2): 273-279.
3. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thurlimann B and Senn H. Strategies for subtypes–dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 2011, 22(8): 1736-1747.
4. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
5. Yan S, Li K, Jiao X and Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. OTT, 2015, p. 1433.
6. 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. *The Lancet*, 2007, 369(9574): 1711-1723.
7. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, (4): CD004562. doi: 10.1002/14651858.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5): v8-v30.
9. Burstein H, Temin S, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K, Giordano S, Hudis C, Rowden D, Solky A, Stearns V, Winer E and Griggs J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(21): 2255-2269.
10. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H and Pritchard K. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34(2): 157-174.
11. Pagani O, Regan M, Walley B, Fleming G, Colleoni M, Láng I et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(2): 107-118.
12. Esposito A. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancermedicalscience*, 2015, 9.
13. Yeo W. Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. *World Journal of Clinical Oncology*, 2014, 5(5): 1097.
14. De Vos F, van Laarhoven H, Laven J, Themmen A, Beex L, Sweep C, Seynaeve C and Jager A. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: A practical

№1*

Бусерелин•депо

* Первый российский аналог гонадотропин-рилизинг гормона

Время уверенности за будущее...



Реклама РУ №002378/01-2003

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:
рака молочной железы

1 инъекция в 28 дней

ФАРМ СИНТЕЗ

Настоящая забота о Вашем будущем

121357, г. Москва, ул. Верейская, д.29, стр.134
Тел.: +7(495)796-94-33
Факс: +7(495)796-94-34
www.pharm-sintez.ru

guideline. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2012, 84(2): 252-260.
15. Bines J, Oleske D and Cobleigh M. 96137544 Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Maturitas*, 1996, 25(2): 156-157.
16. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P and Corsello S. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2014, 89(1): 27-42.
17. Liem G, Mo F, Pang E, Suen J, Tang N, Lee K, Yip C, Tam W, Ng R, Koh J, Yip C, Kong G and Yeo W. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. *PlosONE*, 2015, 10(10): e0140842.
18. Риз М., Стивенсон Дж., Хоуп С., Розенберг С., Паласио С. Менопауза. Пер. с англ. В. В. Пожарского. Под ред. В.П. Сметник. М. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 240 с./ Reese M, Stevenson J, Hope S, Rozenberg S, Palacios S. Menopause. Trans. from English. Pozharsky VV. Edited by Smetnik VP. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 240 p.
19. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R, Sherman S, Sluss P and de Villiers T. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(4): 843-851.
20. World Health Organization. Technical Report Series 1981: Research on the Menopause. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series No. 670.
21. Oktay K. Measuring the Impact of Chemotherapy on Fertility in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(24): 4044-4046.
22. Henry N, Banerjee M, Hayden J, Yakim E, Schott A, Stearns V, Partridge A and Hayes D. PD04-01: Predictors of Recovery of Ovarian Function during Aromatase Inhibitor (AI) Therapy. *Cancer Research*, 2011, 71(24 Supplement): PD04-01-PD04-01.
23. Folkerd, E, Lonning, P and Dowsett, M. Interpreting Plasma Estrogen Levels in Breast Cancer: Caution Needed. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(14): 1396-1400.
24. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R, Sherman S, Sluss P and de Villiers T. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
25. Su H, Sammel M, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman E, Gracia C and DeMichele A. Antimullerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer*, 2010, 116(3): 592-599.
26. Cleland W, Mendelson C and Simpson E. Effects of Aging and Obesity on Aromatase Activity of Human Adipose Cells *. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1985, 60(1): 174-177.
27. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J and Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol*, 1992, 36(4): 339-345.
28. Sowers M, Eyvazzadeh A, McConnell D, Yosef M, Jannausch M, Zhang D, Harlow S and Randolph J. Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(9): 3478-3483.
29. van Rooij I, Broekmans F, Scheffer G, Looman C, Habbema J, de Jong F, Fauser B, Themmen A and te Velde E. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertility and Sterility*, 2005, 83(4): 979-987.
30. De Vos M, Devroey P and Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*, 2010, 376(9744): 911-921.
31. Stearns V, Schneider B, Henry N, Hayes D and Flockhart D. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(11): 886-893.
32. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru J and Tilly J. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 2004, 428(6979): 145-150.
33. Parulekar W. Incidence and Prognostic Impact of Amenorrhea During Adjuvant Therapy in High-Risk Premenopausal Breast Cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study–NCIC CTG MA.5. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(25): 6002-6008.
34. Pagani, O, O'Neill, A, Castiglione, M, Gelber, R, Goldhirsch, A, Rudenstam, C, Lindtner, J, Collins, J, Crivellari, D, Coates, A, Cavalli, F, Thürlimann, B, Simoncini, E, Fey, M, Price, K and Senn, H. (1998). Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the international Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VI. *European Journal of Cancer*, 34(5): 632-640.
35. Swain S, Land S, Ritter M, Costantino J, Cecchini R, Mamounas E, Wolmark N and Ganz P. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 113(2): 315-320.
36. ukumvanich P, Case L, Van Zee K, Singletary S, Paskett E, Petrek J, Naftalis E and Naughton M. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment. *Cancer*, 2010, 116(13): 3102-3111.
37. Del Mastro L, Giraudi S, Levaggi A and Pronzato P. Medical approaches to preservation of fertility in female cancer patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2011, 12(3): 387-396.
38. Davis A, Klitus M and Mintzer D. Chemotherapy-Induced Amenorrhea from Adjuvant Breast Cancer Treatment: The Effect of the Addition of Taxanes. *Clinical Breast Cancer*, 2005, 6(5): 421-424.
39. Ganz P, Land S, Geyer C, Costantino J, Pajon E, Fehrenbacher L, Atkins J, Polikoff J, Vogel V, Erban J, Livingston R, Perez E, Mamounas E, Wolmark N and Swain S. NSABP B-30: definitive analysis of quality of life (QOL) and menstrual history (MH) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. *Cancer Research*, 2009, 69(2 Supplement): 76.
40. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1045-1051.
41. Clemons M and Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 104(2): 115-120.
42. Su H, Sammel M, Velders L, Horn M, Stankiewicz C, Matro J, Gracia C, Green J and DeMichele A. Association of cyclophosphamide drug–metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(2): 645-654.
43. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*, 2013, 24(9): 2206-2223.
44. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan M, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Analyses Adjusting for Selective Crossover Show Improved Overall Survival With Adjuvant Letrozole Compared With Tamoxifen in the BIG 1-98 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(9): 1117-1124.
45. Rabaglio M, Aebi S and Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. *The Lancet Oncology*, 2007, 8(10): 940-949.
46. Smith I. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16): 2444-2447.
47. Regan, M., Francis, P., Pagani, O., Fleming, G., Walley, B., Viale, G., et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(19): 2221-2231.
48. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K, Giordano S, Hudis C, Solky A, Stearns V, Winer E and Griggs J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1689-1701.
49. Coates A, Winer E, Goldhirsch A, Gelber R, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B and Senn H. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
50. Gnant M, Thomssen C and Harbeck N. St. Gallen/ Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 2015, 10(2): 124-130.
51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2016 MS-32.
52. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5): v8-v30.
53. Bellet, M, Gray, K, Francis, P, Lang, I, Ciruelos, E, Lluch, A, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1584-1593.
54. Smith I. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16): 2444-2447.
55. Dowsett M, Lonning P and Davidson N. Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1580-1583.
56. Clinical IVF forum: current views in assisted reproduction. Eds PL Matson, Lieberman BA. Manchester: Manchester University Press, 1990: 140- 150.
57. Good Clinical Practice in Assisted Reproduction. Eds Serhal P, Overton C. Cambridge University Press, 2004, online publication date: October 2009. https://doi.org/10.1017/CBO9780511550768.