

И.Б. КОНОНЕНКО¹, А.В. СНЕГОВОЙ¹, Л.В. МАНЗЮК¹, Е.И. КОВАЛЕНКО¹, В.Ю. СЕЛЬЧУК²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

МИНИМИЗАЦИЯ РИСКА ПОВЫШЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА НА ФОНЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ингибиторы ароматазы (ИА) в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) признаны эффективным подходом в адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ) у пациенток в периоде пременопаузы с наличием неблагоприятных факторов прогноза. Однако доказан риск неоптимальной супрессии яичников, обусловленный механизмом действия ингибиторов ароматазы. И хотя на сегодня недостаточно научного обоснования для интерпретации этого результата, внедрение в клинические рекомендации ингибиторов ароматазы у молодых женщин диктует необходимость поиска тактики снижения риска опосредованного повышения эстрадиола (Е2) на фоне такой терапии. Настороженность возникает в тех случаях, когда к моменту назначения ингибиторов ароматазы уровень Е2 в сыворотке крови превышает границу менопаузы.

Цель исследования. Минимизация риска повышения эстрадиола на фоне ингибиторов ароматазы в комбинации с аГнРГ в адъювантной терапии рака молочной железы у пациенток в пременопаузе.

Материал и методы. Изучено 47 пациенток ≤ 50 лет с ГР+ HER2- РМЖ I-III стадии и регулярным менструальным циклом до начала нео-/адъювантной химиотерапии. Оценка уровня Е2 и ФСГ проводилась на этапе до химиотерапии и непосредственно перед назначением адъювантной эндокринотерапии. После завершения химиотерапии лишь у 7 из 47 женщин сохранялся менструальный цикл – пациентки без клинической и биохимической супрессии овариальной функции (СОФ). Цитостатическая аменорея наступила в 86% случаев (n = 40), из которых в 23 случаях (58%) это состояние не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов, т.е. отсутствовала биохимическая СОФ. Таким образом, в группу изучения вошли 30 пациенток, которым предполагалась терапия ингибиторами ароматазы + аналоги ГнРГ, и к моменту назначения адъювантной эндокринотерапии у них не наступила клиническая или биохимическая менопауза. С целью снижения риска опосредованного повышения эстрадиола пациенткам назначали введение аналога ГнРГ (Бусерелин-депо) до начала терапии ингибиторами ароматазы.

Результаты и выводы. После химиотерапии у 73% женщин зарегистрировано снижение уровня эстрадиола, сопровождающееся физиологическим повышением уровня ФСГ. Введение Бусерелина-депо привело к достоверному снижению медианы ФСГ (p<0,01) у 90% пациентов и прогрессивному снижению уровня Е2, что позволило 97% пациенткам назначить ингибиторы ароматазы и продолжение аГнРГ. Таким образом, полученные результаты на основании динамической оценки гормонов (Е2, ФСГ) подтверждают возможность достижения супрессии овариальной функции, предшествующей назначению ИА, что может рассматриваться в качестве рациональной тактики адъювантной эндокринотерапии у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: рак молочной железы, пременопауза, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы, агонисты ГнРГ, эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон, мониторинг

I.B. KONONENKO¹, A.V. SNEGOVOI¹, L.V. MANZYUK¹, E.I. KOVALENKO¹, V.Yu. SELCHUK²¹ Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TACTICS FOR MINIMIZING RISK OF INCREASING ESTRADIOL AGAINST THE BACKGROUND OF AROMATASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONISTS IN ADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER IN PREMENOPAUSAL PATIENTS. PILOT STUDY RESULTS

Aromatase inhibitor (AI) combined with Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) have been recognized as an effective approach to adjuvant endocrinotherapy for breast cancer (BC) in premenopausal patients with adverse predictive factors. However, the risk of non-optimal suppression of the ovaries due to the mechanism of action of aromatase inhibitors has been proven. Recently published SOFT-EST studies showed that the blood estradiol (E2) level in 37% of patients was above the level that was permissible for the purpose of this group of drugs. And although today there is no enough scientific justification to interpret this result, the introduction of aromatase inhibitors in adjuvant therapy in young women requires the search for tactics to reduce the risk of mediated increase in estradiol against the background of such therapy. Alertness occurs when the E2 serum level exceeds the menopause limit by the time the aromatase inhibitors are prescribed. **Objective of the study.** Determine the tactics for minimizing the risk of increasing estradiol against the background of aromatase inhibitors in combination with GnRH-a in adjuvant therapy for breast

cancer in premenopausal patients. **Material and methods.** 47 patients of ≤ 50 years old with GR + HER2- Stages I-III Breast Cancer and a regular menstrual cycle before the start of neo-/adjuvant chemotherapy were studied. E2 and FSH levels were assessed at the stage prior to chemotherapy and immediately prior to administering adjuvant endocrinotherapy. After the completion of chemotherapy, only 7 out of 47 women had the menstrual cycle - patients without clinical and biochemical suppression of ovarian function (SOF). 86% of cases had cytostatic amenorrhea ($n = 40$), of which 23 cases (58%) showed that this condition was not combined with the biochemical response of sex hormones, i.e. there was no biochemical SOF. Thus, the study group included 30 patients, who were supposed to be treated with aromatase inhibitors + GnRH analogues, and had no clinical or biochemical menopause by the time adjuvant endocrinotherapy was prescribed. In order to reduce the risk of mediated increase in estradiol, even with pharmaceutical "switching off" ovarian function, the patients were prescribed the GnRH analogue (Buserelin Depot) before starting aromatase inhibitors therapy. **Results and conclusion.** A progressive decrease in E2 level was determined after each subsequent administration of Buserelin Depot. The median values remained low only after the third injection. Following the chemotherapy, a decrease in estradiol was accompanied by a physiological increase in the FSH levels in 73% of women. The administration of Buserelin Depot led to a significant decrease in FSH median ($p < 0.01$) in 90% of patients. Aromatase inhibitors and continuing GnRH-a were prescribed to 97% of patients. The results indicate that the achievement of ovarian function suppression prior to the administration of IA, can be considered as a reliable tactics for adjuvant endocrinotherapy in patients of reproductive age. The dynamic assessment of reproductive hormones (E2, FSH) is recognized useful when choosing or correcting therapy in such patients.

Keywords: breast cancer, premenopause, ovarian suppression, aromatase inhibitors, GnRH agonists, estradiol, follicle-stimulating hormone, monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Идея о лечебном эффекте овариэктомии (ОЭ) при раке молочной железы (РМЖ) впервые высказана в XIX в. британским хирургом Г.Т. Битсоном. Все последующие десятилетия посвящены изучению патогенетической роли эстрогенов в возникновении РМЖ и оценке эффективности метода «выключения» функции яичников у женщин с сохраненной овариальной функцией [1].

В 2014 г. опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) [2]. Главной задачей этих исследований было определение эффективности добавления «выключения» функции яичников к адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы по сравнению с тамоксифеном у женщин (ГР+) с HER2-отрицательным (HER2-) РМЖ в пременопаузе. Для подтверждения пременопаузы выбраны следующие клиничко-гормональные критерии: уровень эстрадиола, наличие менструального цикла после химиотерапии. Ежемесячное применение аГНРГ назначено 84% женщин. У 16% пациенток выполнена билатеральная овариэктомия или лучевая кастрация. Адъювантная химиотерапия проводилась 55% пациенткам с наличием хотя бы одного неблагоприятного фактора риска рецидива РМЖ: большие размеры опухоли, метастазы в лимфатических узлах или низкая дифференцировка опухоли. Главный критерий эффективности в исследованиях – показатель безрецидивной выживаемости.

В комбинированный анализ исследований TEXT/SOFT включено 4690 пременопаузальных женщин. Первые результаты этих двух исследований при медиане наблюдения 68 месяцев продемонстрировали преимущество добавления СОФ к адъювантной эндокринотерапии у исследуемой популяции. При этом показатель 5-летней безрецидивной выживаемости оказался достоверно лучше, если назначали эксеместан вместо тамоксифена, как показано на *рисунке 1*.

Исследования TEXT/SOFT оказались ценными с точки зрения клинической практики, поскольку впервые про-

дился анализ эффективности адъювантной эндокринотерапии у таких пациенток с учетом исходного риска рецидива. На *рисунке 2* показана сравнительная оценка безрецидивной выживаемости в группах лечения с использованием модели Кокса.

Рабочая группа экспертов по раку молочной железы в 2015 г. добавила в рекомендации по адъювантной эндокринотерапии овариальную супрессию для женщин > 35 лет. Сочетание «эксеместан + аГНРГ» рассматривали как предпочтительную терапию для пациенток с неблагоприятными факторами прогноза: молодой возраст, метастазы в подмышечные лимфатические узлы, большая опухоль, высокая степень злокачественности. Также эксперты рекомендовали назначение овариальной супрессии для женщин ≥ 35 лет, но при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола после адъювантной химиотерапии [3].

Однако в 2017 г. в Сан-Антонио результаты комбинированного анализа этих исследований интерпретировали с большей осторожностью. Эксперты призывали онкологов учитывать также нежелательные явления, которые возникают у пациенток на фоне адъювантной эндокрино-

Рисунок 1. 5-летняя безрецидивная выживаемость при добавлении ОС к адъювантной эндокринотерапии

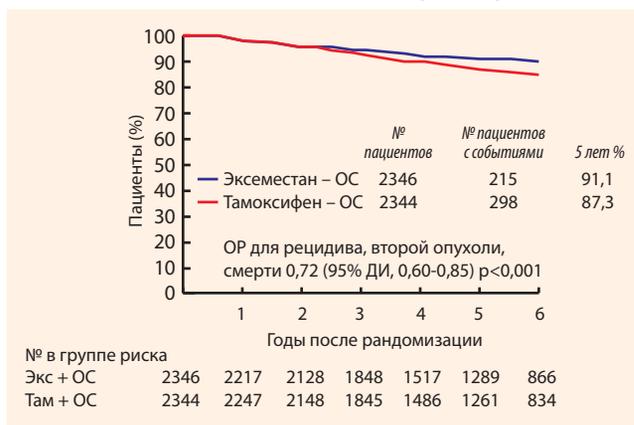


Рисунок 2. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости в группах лечения с использованием модели Кокса

Подгруппы	№ пациентов		№ пациентов с событиями		Hazard Ratio (95% CI)	5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	
	Эксеместан + ОС	TAM-ОС	Эксеместан + ОС	TAM-ОС		Эксеместан + ОС	TAM + ОС
Все пациенты	2 346	2 344	216	298	0,72 (0,60–0,85)	91,1	87,3
Когорты							
Без химиотерапии							
TEXT	526	527	22	40	0,54 (0,32–0,92)	96,1	93,0
SOFT	470	473	20	30	0,68 (0,38–1,19)	95,8	93,1
Химиотерапия							
TEXT	806	801	93	130	0,69 (0,53–0,90)	89,8	84,6
SOFT	544	543	81	98	0,84 (0,62–1,13)	84,3	80,6
Вовлечение л/у							
негативные	1362	1350	70	115	0,60 (0,45–0,81)	95,1	91,6
позитивные	984	994	146	183	0,79 (0,64–0,98)	85,6	81,4

Таблица 1. Прогностические группы в зависимости от исходного риска рецидива РМЖ

<40 лет, N+ 1–3, T > 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР < 50%, G2 или 3, Ki67 ≥ 20%

≥40 лет, N+ 1–3, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G2 или 3, Ki67 ≥ 20%

≥40 лет, N0, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G1 Ki67 < 14%

терапии. Выбор такого лечения необходимо проводить индивидуально с учетом пользы и безопасности у каждой конкретной пациентки [4].

В 2018 г. на ASCO Meredith M. Regan из института Dana-Farber (Cancer Institute in Boston, USA) представила анализ результатов TEXT/SOFT при медиане времени наблюдения 9 лет [5].

Длительный период наблюдения в исследованиях TEXT/SOFT позволил проанализировать отдаленные результаты у пациенток с ГР+ HER2- РМЖ с учетом группы исходного риска и оценить влияние клинических и патологических характеристик на выбор адъювантной эндокринотерапии. Для оценки 8-летнего лечебного эффекта в группах прогноза использовали методологию STEPP (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot) и сводный индекс риска рецидива, рассчитанный для каждой пациентки (CRI – composite risk index). Выделены три прогностические группы (табл. 1).

Анализ результатов показал, что 97% женщин с благоприятными прогностическими критериями (≥ 40 лет, N0, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G1 Ki67 < 14%) пережили 8 лет без признаков рака молочной железы. Эти пациентки не получали химиотерапию. При этом пользы дополнительного «выключения» функции яичников, так же как и при назначении ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена, получено не было. Таким образом, исследователи делают заключение о том, что тамоксифен рассматривается как оптимальный вид адъювантной эндокринотерапии для женщин с исходно низким риском рецидива РМЖ.

Доктор Steven E. Vogl (Montefiore Medical Center in New York City) в интервью на конгрессе ASCO-2018 ска-

зал, что результаты оказались даже лучше, чем прогнозировались. При этом, если бы из исследования исключили пациенток, которые не нуждались в химиотерапии, возможно, выигрыш оказался бы больше для тех, кому назначение овариальной супрессии приносит пользу [6].

Речь идет о группе женщин с факторами высокого риска рецидива РМЖ, у которых добавление СОФ к адъювантной эндокринотерапии, особенно к эксеместану, стало очевидным с увеличением времени наблюдения в исследованиях TEXT/SOFT. Абсолютное преимущество в выживаемости без признаков отдаленного рецидива через восемь лет составило 10–15% по сравнению с терапией тамоксифеном + ОС или монотерапией тамоксифеном [5, 7].

По-прежнему крайне сложно выбрать адъювантную эндокринотерапию для пациенток с промежуточным прогнозом, у которых учитывают баланс между риском развития менопаузальных симптомов и незначительной пользой назначенной терапии. Выигрыш в группе промежуточного прогноза при назначении ингибиторов ароматазы + аГНГ лишь 4–5% по сравнению с терапией тамоксифеном + ОС или монотерапией тамоксифеном.

Выбор терапии оказался трудной задачей с точки зрения общей выживаемости. Сравнительный анализ общей выживаемости в исследованиях не продемонстрировал различий между лечебными группами. В исследовании TEXT 8-летний показатель общей выживаемости у пациенток из группы эксеместана выше на 1,9% (ОР 0,74) по сравнению с таковым в группе тамоксифена. Оба препарата применялись в сочетании с супрессией овариальной функции. В исследовании SOFT 8-летняя общая

выживаемость различалась лишь на 1% (ОР 1,02), но не в пользу комбинации с эксеместаном. В обоих исследованиях не достигнуто статистической достоверности между группами сравнения [5].

Результаты исследования ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-12 – исследование-12 Австрийской группы по изучению рака молочной железы и колоректального рака) также показали ухудшение показателя выживаемости при добавлении овариальной супрессии к ингибиторам ароматазы у пременопаузальных женщин. Медиана наблюдения в этом исследовании аналогична TEXT/SOFT. Помимо основной цели, которая включала оценку эффективности применения золедроновой кислоты в адьювантном режиме, пациентки рандомизировались с учетом вида эндокринотерапии: анастрозол или тамоксифен в сочетании с гозерелином. В отличие от TEXT/SOFT в исследование ABCSG-12 включали пациенток с низким риском рецидива и продолжительностью эндокринотерапии 3 года по сравнению с 5 годами [8]. Назначение анастрозола и гозерелина оказалось достоверно хуже по показателю общей выживаемости, если сравнивать с тамоксифеном и гозерелином (ОР 1,63, 95% CI 1,05–2,52) при сопоставимой безрецидивной выживаемости (ОР 1,13, 95% ДИ 0,88–1,45) [9].

Приверженность к лечению ингибиторами ароматазы, возможно, повлияла на результаты в исследовании ABCSG-12, как полагают некоторые эксперты [10]. Такую же гипотезу высказывают и в отношении результатов исследования SOFT, в котором 28% пациенток прекратили прием эксеместана раньше 5 лет. Большинство экспертов высказывают другую точку зрения, которая совпадает с результатами дополнительного анализа SOFT-EST [16]. Причиной неудачи считают неоптимальную супрессию эстрадиола, обусловленную механизмом действия ингибиторов ароматазы [11, 12]. Известно, что ИА не приводят к истощению рецепторов к эстрогену, т.е. центральный механизм обратной реакции остается нетронутым. Подавление биосинтеза эстрогенов ингибиторами ароматазы в условиях активной функции яичников приводит к активации секреции гонадотропинов, которые индуцируют выработку фолликулостимулирующего гормона, а последний стимулирует увеличение содержания эстрадиола в плазме [13–17].

В исследовании SOFT-EST у 116 пациенток проводилась оценка образцов крови с измерением фракций эстрогенов (эстрадиол, эстрон, эстрон сульфат) на фоне терапии трипторелином в сочетании с эксеместаном или тамоксифеном. Изучение содержания половых гормонов в сыворотке крови считается общепринятым методом в большинстве международных исследований, т.к. оптимальный способ оценки овариальной функции у больных раком молочной железы репродуктивного возраста до сих пор не определен [18, 19]. Продолжительность исследования SOFT-EST составила 48 месяцев. Авторы представили предварительный анализ исследования SOFT-EST при медиане наблюдения 12 месяцев. Уровень эстрадиола оказался выше допустимого для назначения

ИА > 2,72 пг/мл, что соответствует > 10 пмоль/л на фоне терапии эксеместаном и трипторелином у 34% женщин (27 из 79). Эксперты расценили этот факт как результат неоптимального подавления функции яичников [14]. Уровень эстрадиола более 2,72 отмечался чаще у пациенток моложе 35 лет, у тех, кто не получал ХТ, с низким уровнем ФСГ и ЛГ до лечения ($p < 0,01$ для каждого), а также при высоком индексе массы тела ($p = 0,05$). Поскольку финальный анализ исследования SOFT-EST представят после 4 лет наблюдения, судить о влиянии неоптимальной супрессии эстрадиола на отдаленные результаты пока затруднительно.

На сегодня нет убедительных результатов, так же как и единого мнения, о необходимости мониторинга овариальной функции у пременопаузальных пациенток, которые получают ингибиторы ароматазы совместно с овариальной супрессией. Кроме того, до конца не ясно, как онкологу реагировать на повышенный уровень эстрадиола.

Как отмечает профессор Джайни Флеминг, руководитель исследований в области онкологии в Чикагском университете: «Хотя большинство онкологов знают о риске восстановления функции яичников на фоне ИА, они не могут знать, насколько часто это происходит» [20].

Тактика минимизации риска повышения эстрадиола при назначении ингибиторов ароматазы в комбинации с аГнРГ изучалась в пилотном исследовании, которое проводилось на базе отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2016 г. по апрель 2017 г. В исследование включали пациенток с пременопаузальным уровнем эстрадиола после нео-/адьювантной химиотерапии.

Дизайн исследования представлен на *рисунке 3*.

Перед началом химиотерапии изучали уровень Е2 и ФСГ (точка 0) в сыворотке крови у 47 пациенток ≤ 50 лет с ГР+ HER2- РМЖ I-III стадии для подтверждения пременопаузы. Уровни гормонов исследовали в локальной биохимической лаборатории с использованием набора реагентов для измерения концентрации в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании оценка овариальной функции проводилась с учетом общепринятых в клинической практике референсных значений, представленных в *таблице 2* [21–24].

Биохимическим индикатором наступления менопаузы у здоровых женщин является снижение концентрации эстрадиола и повышение ФСГ [25]. При проведении химиотерапии часто наблюдают снижение Е2 в результате прямого цитотоксического повреждения и, как следствие, повышение ФСГ [18, 19].

После завершения химиотерапии у 7 из 47 женщин сохранялся менструальный цикл. Этих женщин расценили как пациенток без клинической и биохимической супрессии овариальной функции (СОФ). Цитостатическая аменорея наступила у 86% ($n = 40$) пациенток, из которых в 23 случаях (58%) это состояние не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов, т.е. отсутствовала био-

Рисунок 3. Дизайн исследования

химическая СОФ. Таким образом, в группу изучения вошли 30 пациенток, которым предполагалась терапия ингибиторами ароматазы + аГнРГ, и к моменту назначения

Таблица 2. Референсные значения концентрации эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови в период менопаузы

	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Эстрадиол (Е2)
Менопауза	19,30–100,60 мМЕд/мл	<37 пмоль/л

адьювантной эндокринотерапии у них не наступила клиническая или биохимическая менопауза. Остальным 17 женщинам с уровнем половых гормонов в пределах менопаузы назначали адьювантную эндокринотерапию с учетом клинических рекомендаций по адьювантной терапии. При планировании эндокринотерапии пациенткам в исследовании учитывали показания к химиотерапии и клинико-биологические характеристики, которые определяют риск рецидива РМЖ. Алгоритм назначения адьювантной эндокринотерапии у женщин с GR+ РМЖ в менопаузе представлен на *рисунке 4*.

Характеристика 30 пациенток, включенных в исследование, представлена в *таблице 3*.

С целью снижения риска опосредованного повышения продукции эстрадиола на фоне ингибиторов ароматазы пациенткам назначали введение аГнРГ (Бусерелин-депо) до начала терапии ингибиторами ароматазы [17]. Аналогичную стратегию применяли в исследовании TEXT [26].

При изучении механизма действия агонистов ГнРГ было установлено, что постоянный режим стимуляции гипофиза этими препаратами снижает восприимчивость рецепторов как к собственному ГнРГ, так и к синтетическим аналогам с последующим уменьшением продукции стероидных гормонов яичниками.

Необходимо отметить, что эффект применения аГнРГ развивается не сразу. Биодegradация лекарства в виде депо обеспечивает равномерное и постепенное высвобождение аГнРГ на протяжении 4 недель. Агонисты ГнРГ снижают средние концентрации эстрадиола в сыворотке крови до постменопаузального уровня уже на 21-й день после первой инъекции. В течение первых 2 недель с момента инъекции происходит выброс ФСГ под воздействием больших количеств ЛГ, который вырабатывается

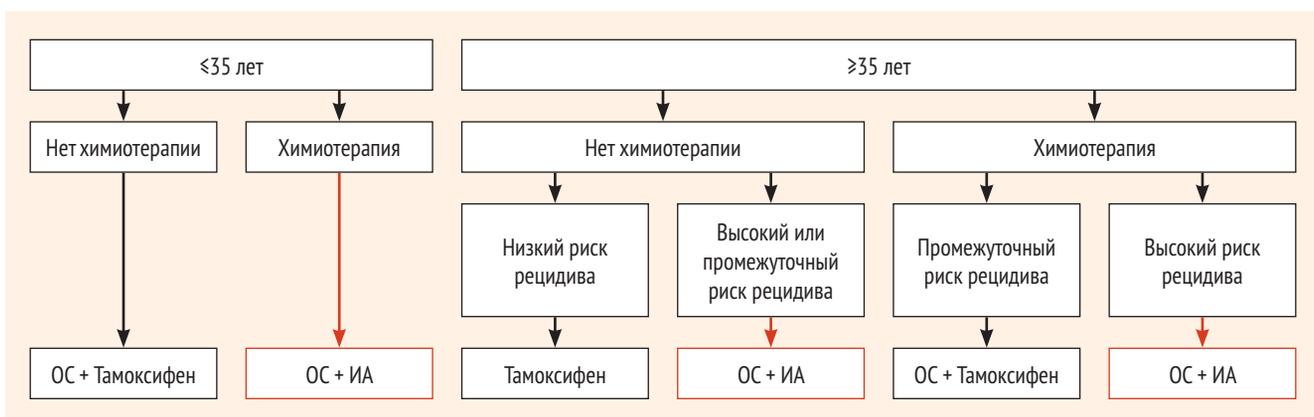
Рисунок 4. Алгоритм назначения адьювантной эндокринотерапии у женщин с GR+ РМЖ в менопаузе

Таблица 3. Характеристика пациенток в исследовании

Характеристика пациенток	n = 30
Стадия	
I	9
II	12
III	9
Возраст (диапазон) медиана	31–50 лет 39 лет
Неoadьювантная химиотерапия	5
Адьювантная химиотерапия	25
Режимы химиотерапии	
4 курса АС	4
4 курса АС и 4 курса доцетаксела	10
4 курса АС и 4 курса паклитаксела (3-недельный режим)	3
4 курса АС и 12 еженедельных введений паклитаксела	8
4 курса ТС (доцетаксел + циклофосфан)	5
Менструация сохранилась	7
Цитостатическая аменорея	23

гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2–3 недели с момента инъекции концентрация ФСГ и эстрадиола снижается по принципу механизма отрицательной обратной связи [27, 28].

Следует учитывать, что механизм действия аГНРГ изучали без конкурентного воздействия ингибиторов ароматазы. Препараты этой группы применяются в гинекологической практике для стимуляции функции яичников у женщин в пременопаузе. Поэтому эффективность подавления синтеза E2 аГНРГ в присутствии ингибиторов ароматазы остается неизученной. «Выключение» функции яичников агонистами ГнРГ, последующий мониторинг уровня гормонов и назначение ингибиторов ароматазы при достижении менопаузальных значений эстрадиола и ФСГ – возможно, разумное решение в этой ситуации.

Хотя препараты группы аГНРГ одинаково эффективны и со схожими нежелательными явлениями, в исследовании применяли Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. При сравнении с другими аналогами, Бусерелин-депо имеет высокую биологическую активность с высокой биологической активностью. Замена аминокислот в 6-м и 9-м и удаление глицина в 10-м положении усиливает биологическую активность молекулы синтетического гормона и сродство с рецепторами аГНРГ. В результате введения аминокислот с большей липофильностью в 6-е положение аГНРГ происходит замедление почечной экскреции, увеличение способности к депонированию в жировой ткани и удлинение периода полураспада [29]. У Бусерелина-депо в 6-ю позицию включен третичный бутиловый эфир D-серина, и в комбинации с C-терминальной модификацией амида он становится в 140 раз активнее ЛГ-релизинг-гормона [30]. Кроме того, у Бусерелина-депо заблокирована инактивация ферментами в позициях 6 и 10, что обеспечивает наибольшую устойчивость [31]. У других агонистов-дека-

пептидов, например трипторелина, такой защиты нет, а у гозерелина ее не доказали.

Накануне каждого ежемесячного введения аГНРГ изучали уровень эстрадиола и ФСГ с целью определения супрессии овариальной функции. Основанием для назначения ингибиторов ароматазы было достижение уровня половых гормонов, соответствующих значениям перехода в менопаузу, подтвержденное двукратно (точка 2).

Анализ результатов проводился с использованием статистической программы StatPlus2009 Professional 5.8.4 и применением параметрических методов описательной статистики: медиана, достоверность (p), Box-plot-графики изменения медианы значений ФСГ и эстрадиола.

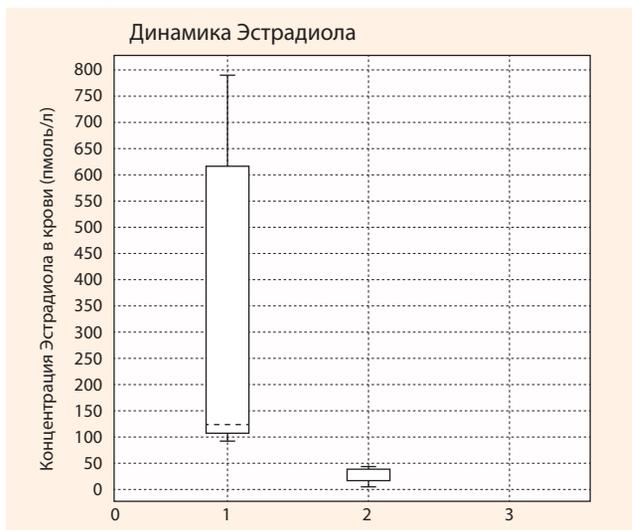
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эстрадиола. Снижение уровня E2 отмечалось после каждого введения Бусерелина-депо (табл. 4). Достоверной разницы между точками 1 и 2 не было, $p < 0,1$, при этом медиана значения уровня эстрадиола, которая достигла границы перехода в менопаузу у 97% пациенток ($n = 29/30$), не менялась после второго и третьего введения Бусерелина-депо.

На рисунке 5 представлена сравнительная динамика концентраций эстрадиола у пациенток до (точка 1) и после трех введений Бусерелина-депо (точка 2).

Таблица 4. Динамика медианы значений E2 в точках исследования

Медианы значений	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Эстрадиол (E2) пмоль/л	183	107	39

Рисунок 5. Сравнительная динамика концентраций эстрадиола до (точка 1) и после трех введений Бусерелина-депо (точка 2)

ОЦЕНКА ФСГ

Снижение эстрадиола сопровождалось физиологическим повышением ФСГ после химиотерапии у 73% ($n = 22/30$) женщин в исследовании. Из *таблицы 5* видно, что медиана уровня ФСГ увеличивается в точке 1, т. е. после химиотерапии.

Введение Бусерелина-депо привело к достоверному снижению медианы ФСГ ($p < 0,01$) практически у 90% пациенток ($n = 27/30$) в точке 2, что не противоречит механизму действия группы препаратов агНРГ и указывает на эффективность Бусерелина-депо. Сравнительная оценка концентраций ФСГ у пациенток в точках 1 и 2 показана на *рисунке 6*.

Ингибиторы ароматазы и продолжение агНРГ назначены 97% ($n = 29/30$) пациентов. Овариальная супрессия не достигнута только в одном случае. Этой женщине назначен тамоксифен + агНРГ.

Переносимость и безопасность. Клинически значимых побочных эффектов не отмечалось. Частыми жалобами были: слабость, боли в костях и приливы. Выраженность побочных эффектов в исследовании не превышала 2-й степени токсичности (*табл. 6*).

Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни одна пациентка не отказалась продолжать принимать Бусерелин-депо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании у 85% (40/47) пациенток ≤ 50 лет прекратилась менструация через 2–3 месяца после начала химиотерапии. В 7/47 случаях сохранялся менструальный цикл: у 3 пациенток на схеме ТС и у 4 женщин после режима АС. Возраст этих женщин < 35 лет.

Результаты свидетельствуют о раннем гонадотоксичном эффекте современных режимов нео-/адьювантной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Тем не менее прекращение менструации не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов у 57,5%

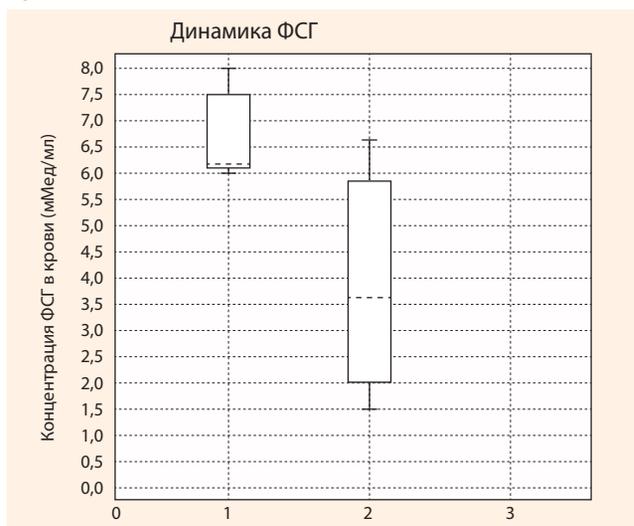
Таблица 5. Динамика медианы уровня ФСГ

ФСГ	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Медиана (мМЕд/мл)	5	34,2	4,3

Таблица 6. Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелином-депо

Побочные эффекты	Пациенты, n
Приливы	28
Слабость	17
Боли в костях	10
Выпадение волос	1
Головные боли	2

Рисунок 6. Сравнительная динамика концентраций ФСГ у пациенток в точках 1, 2



(23/40) пациенток. Это еще раз подтверждает то, что прекращение менструации еще не означает «выключения» функции яичников [32–34]. Введение агНРГ привело к снижению уровня эстрадиола и ФСГ. Ценность измерения ФСГ для мониторинга овариальной функции на фоне противоопухолевого лечения пока недостаточно изучили. Тем не менее в исследованиях SOFT-EST и ASTRRA учитывали снижение уровня этого гормона для контроля функции яичников и подтверждения эффективности агНРГ [17, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня нет точных сведений о степени риска неоптимальной супрессии эстрадиола на фоне адьювантной эндокринотерапии с включением ингибиторов ароматазы у женщин в пременопаузе. Поэтому рассматривается тактика достижения супрессии овариальной функции агонистами ГнРГ до начала терапии ингибиторами ароматазы для снижения риска. Однако этот подход нуждается в дальнейшем изучении, поскольку неизвестно, может ли повышенный уровень эстрадиола в крови повлиять на выживаемость пациенток РМЖ. Недостаточно научного обоснования для внедрения динамической оценки репродуктивных гормонов овариальной функции. С практической точки зрения мониторинг половых гормонов на фоне терапии ингибиторами ароматазы в комбинации с агонистами ГнРГ предоставляет доказательства о достаточной овариальной супрессии или указывает на необходимость коррекции назначенной терапии. Большинство экспертов рекомендуют биохимический мониторинг каждые 3–6 месяцев для пациентов моложе 50 лет на протяжении периода адьювантной терапии ингибиторами ароматазы [13, 36–38].

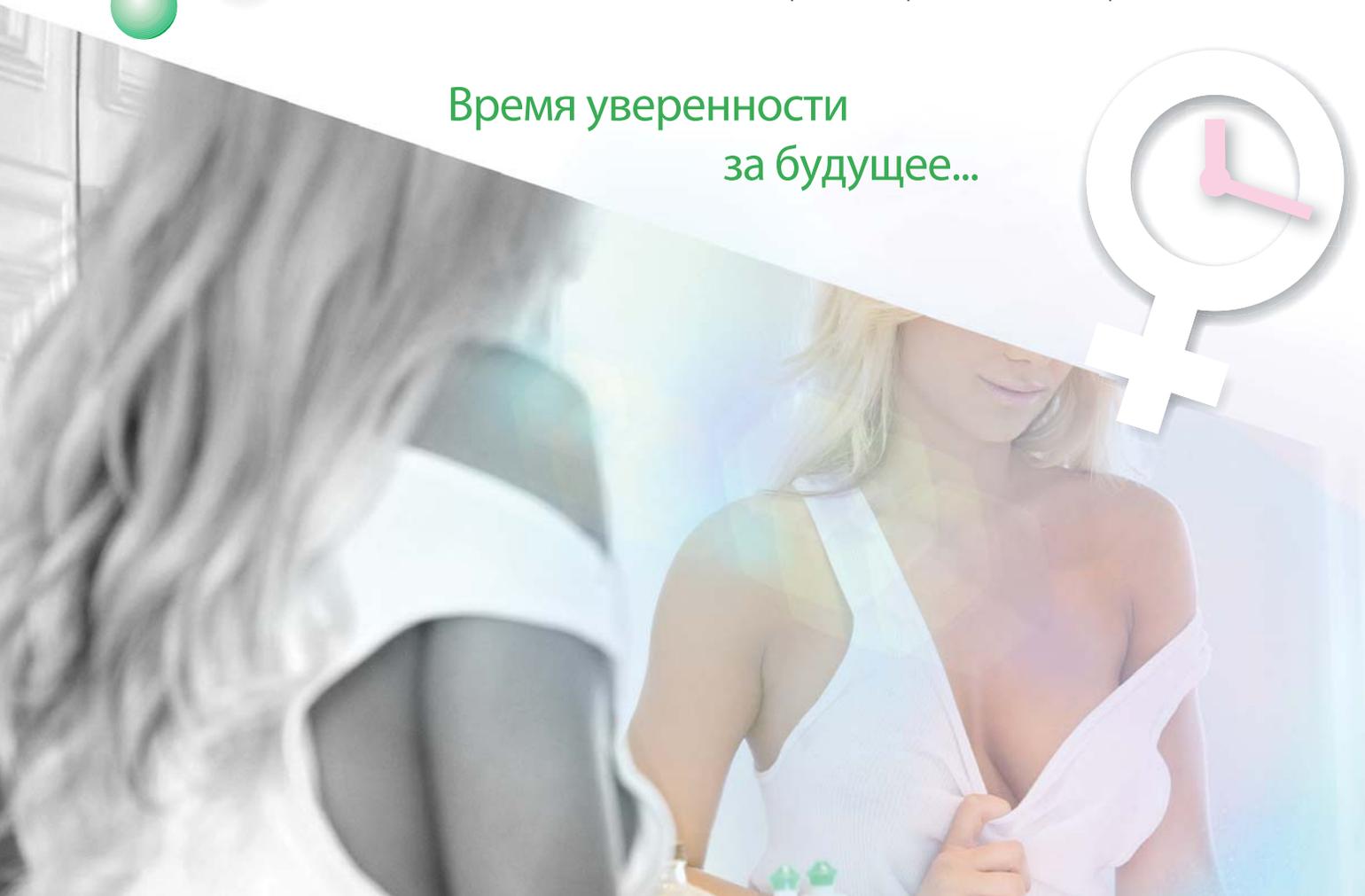
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Время уверенности
за будущее...



РУ №002378/01-2003

Реклама

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:
рака молочной железы



1 инъекция в 28 дней



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Santen R.G., Manni A., Harvey H., Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Reviews*, 1990, 11: 221-262.
2. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371: 107-118.
3. 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. Esposito Angela 2015.
4. Vogl S.E. Adjuvant ovarian suppression for resected breast cancer: 2017 critical assessment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, 166: 1-13.
5. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O. et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl): abstr 503.
6. Vogl S.E. 8-Year Update of SOFT and TEXT Trials: Positive but Not Definitive, July 25, 2018, The ASCO post.com.
7. Francis P.A. Cancer Research Abstract CS1-1: Adjuvant endocrine therapy for premenopausal ER+ breast cancer. *NEJM*. Published online 4 June, 2018.
8. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H., Luschin Ebengreuth G. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*, 2015, 26: 313-20.
9. Dowsett M., Lønning P.E., Davidson N.E. Incomplete estrogen suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists may reduce clinical efficacy in premenopausal women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(14): 1580-1583.
10. He W., Fang F., Varnum C. et al. Predictors of discontinuation of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2262-2269.
11. 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.
12. 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.
13. Dowsett M., Haynes B.P. Hormonal effects of aromatase inhibitors: Focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86: 255-263.
14. Smith I.E., Dowsett M., Yap Y.S. et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2444-2447.
15. Vendola K., Zhou J., Wang J., Famuyiwa O.A. et al. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod*, 1999, 61(2): 353-357.
16. Bellet M., Gray K., Francis P., Lang I., Ciruelos E., Lluch A., Climent M., Catalan G., Avella A., Bohn U., Gonzalez-Martin 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.
17. Giudice L.C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocrinol Rev*, 1992, 13(4): 641-669.
18. Han H.S., Ro J., Lee K.S. et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 335-342.
19. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. 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*, 2011, 306(3): 269-276.
20. Chung Clement Risk of ovarian function recovery should be considered when switching from treatment with adjuvant tamoxifen to aromatase inhibitor therapy in women with chemotherapy-induced amenorrhea. *CA Cancer J Clin*, 2018 Jan, 68(1): 5-6.
21. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
22. Su H.I., Sammel M.D., Green J., Velders L., Stankiewicz C., Matro J., Freeman E.W. et al. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer*, 2010, 116(3): 592-599.
23. Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*, 2008, 15: 603-12.
24. MacNaughton J., Banah M., McCloud P., Hee J., Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical Endocrinology*, 1992, 36: 339-45.
25. Robertson DM, Hale GE et al. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause*, 2008, 15(6): 1139-44.
26. Pagani O., Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371: 107-18.
27. Matta WH, Shaw RW, Burford OD. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril*, 1988, 49: 1083-1085.
28. Cheer SM, Plosker GL, Simpson D, Wagstaff AJ. Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Drugs*, 2005, 65: 2639-2655.
29. Karten MJ, River JE, Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev*, 1986 Feb, 7(1): 44-66.
30. Vickery BH, Nestor J, Hafez ES. LHRH and Its Analogs: Contraceptive and Therapeutic Applications, MTP Press Limited, Lancaster, England. 1984.
31. Cooke BA, King RJB, Van Der Molen HJ. Hormones and their Actions, Part 2: Specific action of protein hormones. *New Comprehensive Biochemistry*, 1988, 18(Part B): 1-366.
32. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 1718-1729.
33. Padmanabhan N, Howell A, Rubens RD. Mechanism of action of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet*, 1986, 2: 411-414.
34. Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G: Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy: recent results. *Cancer Res*, 1993, 127: 247-255.
35. Hyun-Ah Kim, Sei Hyun Ahn, Seok Jin Nam, Seho Park, et al., The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer*, 2016, 16: 319.
36. Ortmann O, Pagani O, Jones A, Maass N., et al: Which factors should be taken into account in premenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37: 97-104.
37. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast*, 2017 Oct, 35: 203-17.
38. Gnant M, Harbeck N, Thomssen Ch. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*, 2017, 12: 102-107.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кононенко Инесса Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Снеговой Антон Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Манзюк Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Коваленко Елена Игоревна – к.м.н., научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сельчук Владимир Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия