

Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

А.И. Стукань^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Е.В. Лымарь¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

З.К. Хачмамук¹, <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>, zarema2332@icloud.com

И.Г. Селезнева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8202-8223>, seleirin@mail.ru

¹ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Пациентки с гормон-рецептор-позитивным (ГР+) раком молочной железы (РМЖ) старше 40 лет, принимающие тамоксифен, не подлежат обязательной кастрации. Однако данная когорта больных неоднородна.

Цель исследования – изучить особенности овариального стероидогенеза у больных ГР+ РМЖ в перименопаузе, получающих адъювантную гормонотерапию (ГТ) тамоксифеном.

Материалы и методы. В исследование включены 82 пациентки в возрасте от 42 до 53 лет с ГР+ РМЖ, получавшие ГТ тамоксифеном 20 мг/сут ежедневно. В течение 9 мес. от начала ГТ у больных исследовались уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в венозной крови каждые 3 мес.

Результаты. У 66,7% больных, получивших химиотерапию (ХТ), было отмечено развитие аменореи. В группе получивших только ГТ аменорею демонстрировала половина больных. Олигоменорея наблюдалась у 20,8 и 16,7% пациенток каждой группы соответственно. Частота наступления аменореи у женщин, получавших ХТ, была выше (ОШ 2,02; 95% ДИ: 0,73–5,67), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,1766$). В общей когорте у 15,7–16,8% больных уровень эстрадиола превышал 251 пг/мл – верхний предел нормы фолликулярной фазы менструального цикла. Различия между группами в частоте встречаемости уровней эстрадиола > 251 пг/мл были статистически значимы ($p = 0,0293$), 3,4–5,6% пациенток в общей когорте (в зависимости от периода наблюдения) имели уровень эстрадиола > 649 пг/мл, что соответствовало наибольшему овуляторному значению.

Выводы. На фоне ГТ тамоксифеном у части перименопаузальных больных наблюдается гиперэстрогения, что свидетельствует о реализации эффекта индукции овариального стероидогенеза и может рассматриваться как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования ГР+ РМЖ. Аменорея после проведенной ХТ не является надежным маркером подавления функции яичников.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен, овариальный стероидогенез, гиперэстрогения

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Лымарь Е.В., Хачмамук З.К., Селезнева И.Г. Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии.

Медицинский совет. 2022;16(9):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-131-138>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Induction of ovarian steroidogenesis as an additional potential risk factor for progression in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer receiving tamoxifen as adjuvant therapy

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Elena V. Lyymar¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

Zarema K. Khachmamuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>, zarema2332@icloud.com

Irina G. Selezneva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8202-8223>, seleirin@mail.ru

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Patients with hormone-receptor-positive (HR+) breast cancer (BC) over 40 years old who take tamoxifen are not subject to mandatory castration. However this cohort of patients is not homogeneous.

Aim. The present study is aimed at studying the features of ovarian steroidogenesis in perimenopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy (HT) with tamoxifen.

Materialy and methods. The study included 82 patients aged 42 to 53 years with GH+BC who received HT with tamoxifen 20 mg daily. Within 9 months from the start of HT in patients, the levels of estradiol and follicle-stimulating hormone in the peripheral blood were studied every 3 months.

Results. In 66.7% of patients who received chemotherapy (CT), the development of amenorrhea was noted. Half of the patients in the HT-only group demonstrated amenorrhea. Oligomenorrhea was observed in 20.8% and 16.7% in each group, respectively. The incidence of amenorrhea in women treated with chemotherapy was higher (OR 2.02; 95% CI: 0.73–5.67), but the differences were not statistically significant ($p = 0.1766$). In the general cohort, in 15.7–16.8% of patients, the level of estradiol exceeded 251 pg / ml – the upper limit of the norm of the follicular phase of the menstrual cycle. Differences between groups in the incidence of estradiol levels > 251 pg/ml were statistically significant ($p = 0.0293$). 3.4–5.6% of patients in the total cohort (depending on the period of observation) had an estradiol level > 649 pg / ml, which corresponded to the highest ovulatory value.

Conclusions. Against the background of HT with tamoxifen in some perimenopausal patients hyperestrogenism is observed which indicates the implementation of the effect of induction of ovarian steroidogenesis and can be considered as an additional potential risk factor for the progression of HR+BC. Amenorrhea after CT is not a reliable marker of ovarian suppression.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, hormone therapy, tamoxifen, ovarian steroidogenesis, hyperestrogenism

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Lymar E.V., Khachmamuk Z.K., Selezneva I.G. Induction of ovarian steroidogenesis as an additional potential risk factor for progression in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer receiving tamoxifen as adjuvant therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-131-138>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным многих авторов, 70–80% опухолей молочной железы представлены люминальными подтипами рака, характеризующимися наличием на опухолевых клетках рецепторов к эстрогенам, прогестерону [1–5]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями гормон-рецептор-позитивный (ГР+) рак молочной железы (РМЖ) выделяется преимущественным использованием в схемах лечения препаратов с антигормональной активностью – ингибиторов ароматазы и антиэстрогенов [6].

Представитель группы антиэстрогенов тамоксифен – препарат для лечения РМЖ уже с полувековой историей [7]. Несмотря на это, множество аспектов гормонотерапии (ГТ) антиэстрогенами до настоящего времени остаются спорными [8]. В частности, нерешенным на сегодняшний день является вопрос о подавлении функции яичников у женщин перименопаузального возраста. Если для применения ингибиторов ароматазы обязательным условием является подтвержденная менопауза, то сохранение либо подавление функции яичников на фоне терапии тамоксифеном является вопросом дискуссионным, беспокоящим научное сообщество.

До недавнего времени терапия тамоксифеном не предусматривала медикаментозной или хирургической кастрации. Однако с накоплением опыта стало понятно, что не все так очевидно. В ранних исследованиях были получены данные о том, что добавление овариальной супрессии

к терапии тамоксифеном в целом улучшает результаты лечения пациенток с РМЖ [9]. Позже в ряде работ, а также в крупном метаанализе [10–13] не было продемонстрировано ожидаемой пользы от назначения овариальной супрессии пременопаузальным пациенткам с РМЖ, получавшим терапию тамоксифеном. Добавление овариальной супрессии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона к терапии тамоксифеном при медиане наблюдения 9,9 года не привело к существенным различиям в пятилетней безрецидивной (87,9 против 89,7%; $p = 0,62$) или общей выживаемости (95,2 против 97,6%, $p = 0,67$). Токсичность в виде симптомов менопаузы, значительно негативно влияющих на качество жизни больных, чаще встречалась в группе комбинированной терапии тамоксифеном + овариальной супрессией (22,4 против 12,3%; $p = 0,004$) [13].

В результатах крупных исследований по эндокринотерапии РМЖ TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) была показана польза от подавления функции яичников у всей когорты пациенток с ГР+ РМЖ, получавших эндокринную терапию [14]. За 8-летний период наблюдения показатель безрецидивной выживаемости увеличился в зависимости от подавления функции яичников на фоне основной эндокринотерапии на 4,2% и составил 83% от общего числа всех пациентов, получавших тамоксифен в сочетании с медикаментозной овариальной супрессией, и 78,9% в группе, получавшей тамоксифен без овариальной супрессии (доверительный интервал (ДИ): 0,62–0,93; $p = 0,009$) [15].

Учитывая, что максимальную пользу от добавления к терапии тамоксифеном медикаментозной овариальной супрессии получили пациентки в возрасте до 40 лет с высоким риском прогрессирования заболевания, ранее подвергшиеся адъювантной химиотерапии (ХТ), данная группа больных стала приоритетной с точки зрения подавления функции яичников [16]. Однако вопрос целесообразности назначения овариальной супрессии прменопаузальным больным в возрасте старше 40 лет, нуждающимся в терапии тамоксифеном, остался нерешенным. По всей вероятности, в данном случае польза от овариальной супрессии должна оцениваться с точки зрения персонального подхода к каждой пациентке. Стандартизация клинических рекомендаций и отсутствие понимания эндокринных механизмов у этой группы больных приводят к разности данных и противоречивости исследований.

ГИПЕРЭСТРОГЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ИНДУКЦИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ЯИЧНИКАХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТАМОКСИФЕНА, ЕЕ МЕХАНИЗМ И ЭФФЕКТЫ

Внимание к целесообразности подавления функции яичников при лечении ГР+ РМЖ вполне объяснимо биологическими механизмами, обуславливающими роль эстрогенов в развитии опухоли. Учитывая благоприятное воздействие овариэктомии или ранней менопаузы на состояние ткани молочной железы, эстрогены возможно рассматривать в качестве эндогенных канцерогенов [17]. Ожирение является известным фактором риска развития гормонозависимых опухолей молочной железы и эндометрия за счет депонирования эстрогенов в жировой ткани и обнаружения циркулирующего свободного эстрадиола в периферической крови, в том числе в менопаузальный период [18].

Известно, что овариальный стероидогенез стимулируется гонадотропными гормонами: фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ), которые, в свою очередь, стимулируются на уровне гипоталамуса гонадотропин-рилизинг-гормоном. ФСГ инициирует и поддерживает рост фолликулов в яичниках, индуцирует пролиферацию клеток гранулезы в развивающихся фолликулах, активацию в них ароматазы, в результате чего происходит преобразование андрогенов в эстрогены. ЛГ поддерживает функционирование желтого тела во второй фазе менструального цикла и стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников. На синтез ФСГ оказывают влияние эстрогены по принципу обратной связи, а также другие биологически активные вещества: активин, ингибин, пролактин [19, 20]. Всплеск уровня ФСГ и его повышенные концентрации в крови могут приводить к гиперстимуляции яичников, часто сопровождаемой негативной клинической симптоматикой и развитием признаков печеночной и почечной недостаточности, тромбозов, обусловленных гемоконцентрацией за счет массивного выхода жидкости в межклеточное пространство [21].

На сегодняшний день имеется ограниченное количество сообщений о случаях индуцированной тамоксифеном гиперстимуляции яичников. Данную проблему стоит рассматривать как потенциальную причину рецидива и прогрес-

сии ГР+ РМЖ. Гиперэстрогения по данным литературы наблюдается у 9–10% пациенток, получающих эндокринотерапию тамоксифеном, при этом возраст менее 40 лет и отсутствие ХТ в анамнезе являются факторами, повышающими вероятность данного события. В то же время эстрадиол достигает максимальных уровней ориентировочно к 400,83-му дню терапии тамоксифеном, а показатели его сывороточных концентраций достигают в среднем 1047,97 пг/мл [22]. Тамоксифен рассматривается как мощный индуктор функции яичников, однако частота и механизм данного явления на сегодняшний день остаются неизученными. С практической точки зрения определение концентрации эстрадиола и ФСГ позволяет оценить функцию яичников и выявить ее возобновление после индуцированной ХТ-лечением аменореи. На возобновление функции яичников в таком случае указывает уровень ФСГ в сыворотке крови менее 30 мМЕ/мл, эстрадиола – более 40 пг/мл [23].

По данным исследователей, у 73,5% женщин с сохраненным менструальным циклом и 16,6% женщин, находящихся в менопаузе и получающих терапию тамоксифеном по поводу ГР+ РМЖ, при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляются кисты яичников. При этом у 72% больных репродуктивного и 19,3% менопаузального возраста выявление кист совпадает с повышением продукции эстрадиола. Максимальные зарегистрированные концентрации эстрадиола составляют 7000 пмоль/л. Данное явление характерно преимущественно для периода первого года терапии тамоксифеном. При дальнейшем наблюдении в большинстве случаев отмечаются регрессия кист и снижение уровней эстрогенов сыворотки крови, что ставит под вопрос немедленное фармакологическое или хирургическое воздействие на функцию яичников и диктует необходимость выработки алгоритма наблюдения за данной когортой больных [24]. Следует иметь в виду, что женщины в пременопаузе имеют высокий, более чем в 10 раз, уровень эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с находящимися в постменопаузе [25].

Причины и механизм феномена стимуляции овариального стероидогенеза требуют тщательного дальнейшего изучения. Вероятно, инициирующим фактором гиперэстрогении является воздействие тамоксифена на рецепторы эстрогенов на всех уровнях эндокринной системы, в том числе на уровне гипофиза и гипоталамуса. Это приводит к увеличению амплитуды колебаний гонадотропин-рилизинг-гормона с последующей множественной овуляцией и гиперстимуляцией яичников [26]. Кисты яичников в данном случае, очевидно, не являются поводом для хирургических манипуляций, однако влияние их персистенции, сопровождаемой повышением уровня эстрогенов, на развитие и прогрессирование РМЖ потенциально опасно. Необходима выработка тактики ведения больных с повышенным уровнем эстрогенов, диагностических и лечебных мероприятий с целью предотвращения возможного прогрессирования ГР+ РМЖ. Понимание механизмов воздействия высоких уровней эстрогенов на прогрессирование РМЖ, а также причин различий этих уровней у больных может стать ключевым моментом для оптимизации гормонотерапии в перименопаузальном периоде.

МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ ЭСТРОГЕНАМИ

Существует два типа механизмов реализации влияния эстрогенов на формирование опухолевой клетки РМЖ: геномный и негеномный [27]. Геномный механизм основан на формировании так называемого эстроген-ответного элемента – своеобразного комплекса активации эстрогенового рецептора (ЭР) [28], который индуцирует пролиферацию как здоровых, так и опухолевых клеток молочной железы. Иницирующими факторами для ЭР в клетках РМЖ являются FOXA1 и GATA3, которые отвечают за поддержание доступности хроматина во многих геномных сайтах связывания ЭР [29]. Запуск этого механизма посредством коактиваторов приводит к изменениям в экспрессии генов, регулирующих клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез [30]. Негеномный механизм опосредуется активацией ЭР, находящегося на цитоплазматической мембране клетки. Активированный мембранный ЭР взаимодействует со многими белками, такими как G-белки, Src, рецепторы различных факторов роста (EGFR, IGFR1, HER2), цитоплазматические киназы (MAPKs, PI3K, AKT), а также аденилатциклазы [31]. Несмотря на разность механизмов, существуют также и перекрестные связи в активации различных факторов. При этом неизменной остается роль эстрогенов в запуске любого из описанных механизмов.

О роли эстрогенов в рецидивировании и метастазировании РМЖ известно немного. Прогрессирование подавляющего большинства случаев РМЖ в основном зависит от биологического действия, вызываемого эстрогенами через классический ЭР, а также альтернативный рецептор, называемый рецептором эстрогена, связанным с G-белком (GPER). В дополнение система инсулиноподобных факторов роста способствует передаче сигналов эстрогенов для создания многоуровневой перекрестной связи, которая в конечном счете влияет на формирование наиболее агрессивных подтипов клеток РМЖ [32]. В экспериментах *in vitro* было показано, что активация ЭР с помощью эстрадиола вызывает быстрое и динамичное ремоделирование актинового цитоскелета с образованием специализированных структур клеточных мембран, напоминающих псевдоподии, что приводит к усилению горизонтальной миграции клеток РМЖ [33]. Наряду с активацией самих опухолевых клеток большую роль в прогрессировании РМЖ также играют особенности их микроокружения. Именно микроокружение опухоли выступает в качестве основного источника таких растворимых и нерастворимых секреторируемых факторов, как гормоны, факторы роста, цитокины, которые регулируют ремоделирование матрикса, неоангиогенез, миграцию и инвазию [34].

Механизм передачи сигналов эстрогенов многогранен и до конца не изучен, однако неоспоримой является роль самих эстрогенов, вырабатывающихся на разных уровнях – как эндокринном, так и паракринном. Именно эстрогены в сочетании со множеством других биологических факторов являются иницирующим фактором в развитии и метаста-

зировании РМЖ. Возможно, понимание значения гиперпродукции эстрогенов и ее подавления приведет к снижению вероятности метастатической трансформации опухоли.

Цель настоящего исследования – оценить влияние тамоксифена на индукцию овариального стероидогенеза у перименопаузальных больных ГР+ РМЖ, получающих адьювантную ГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2019 по декабрь 2021 г. в исследование были включены 82 пациентки, проходившие лечение в Клиническом онкологическом диспансере №1 (Краснодар) по поводу гормонозависимого РМЖ I–III стадий. Возраст больных варьировал от 42 до 53 лет. У всех больных на момент инициации противоопухолевого лекарственного лечения была сохранена менструальная функция. В случае необходимости применения ХТ лечение проводилось с включением препаратов антрациклинового и таксанового ряда. В качестве адьювантной ГТ был использован тамоксифен в стандартной дозировке 20 мг/сут перорально в ежедневном режиме после завершения хирургического, комбинированного или комплексного лечения. В дальнейшем когорта была разделена на две подгруппы: 32 пациентки (39%) не получали ХТ в плане комплексного лечения, 50 больных (61%) получили ХТ с использованием антрациклинов и (или) таксанов в неоадьювантном или адьювантном режиме в соответствии со стадией заболевания. Всем больным во время проводимой терапии тамоксифеном в течение первого года наблюдения каждые 3 мес. с момента начала ГТ тамоксифеном выполнялось биохимическое тестирование уровней ФСГ и эстрадиола периферической венозной крови методом иммунохемилюминесцентного анализа. При сохранении после проведенного комбинированного лечения менструальной функции взятие образцов крови проводилось на 5–7-й дни менструального цикла. Больным с аменореей, развившейся на фоне проведенной ХТ, тестирование проводилось в любой день при достижении трехмесячного интервала наблюдения. Референсные значения уровней исследуемых гормонов, используемые в лаборатории клиники, представлены в *табл. 1*.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием программного обеспечения для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция значимости исчезновения менструальной функции на фоне проводимой ХТ сформировалась за последние два десятилетия достаточно четко и в настоящее время является неоспоримой. Одновременно с этим клиническая значимость данного явления в отрыве от биохимического понимания функционирования яичников у группы перименопаузальных больных неясна.

● **Таблица 1.** Референсные интервалы уровней фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола по данным исследовательской лаборатории

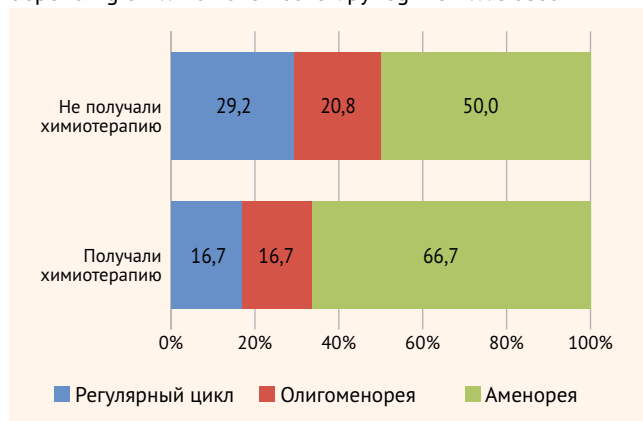
● **Table 1.** Research laboratory reference intervals for FSH and estradiol

Фаза менструального цикла	ФСГ, нижний предел нормы, мМЕ/мл	ФСГ, верхний предел нормы, мМЕ/мл	Эстрадиол, нижний предел нормы, пг/мл	Эстрадиол, верхний предел нормы, пг/мл
Фолликулярная	3,03	8,08	21	251
Овуляция	2,55	16,69	38	649
Лютеиновая	1,38	5,47	21	312
Постменопауза	26,72	133,41	10	28

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

● **Рисунок 1.** Менструальная функция в группах пациенток в зависимости от проведенной химиотерапии

● **Figure 1.** Menstrual function in the groups of patients depending on which chemotherapy regimen was used



В настоящем исследовании в ходе сравнительного анализа было выявлено, что частота исчезновения менструальной функции у больных, получавших ХТ, была выше (отношение шансов (ОШ) 2,02; 95% ДИ: 0,73–5,67), однако данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,1766$). Как полное отсутствие менструаций, так и нарушение их регулярности в течение всего 9-месячного интервала наблюдения за больными были продемонстрированы в обеих группах, в том числе и в группе больных, получающих только тамоксифен без предшествующей ХТ (рис. 1).

Частота развития аменореи в группе больных, получавших ХТ, составила 66,7% и была выше, чем в группе только ГТ. Однако внушительная часть, а именно половина больных, получавших только ГТ, прекратила менструировать на фоне лечения только тамоксифеном. Предположение, что аменорея, индуцированная любой лекарственной противоопухолевой терапией, не является достоверным признаком менопаузы, повлияло на дальнейший алгоритм оценки состояния функции яичников у данной когорты больных.

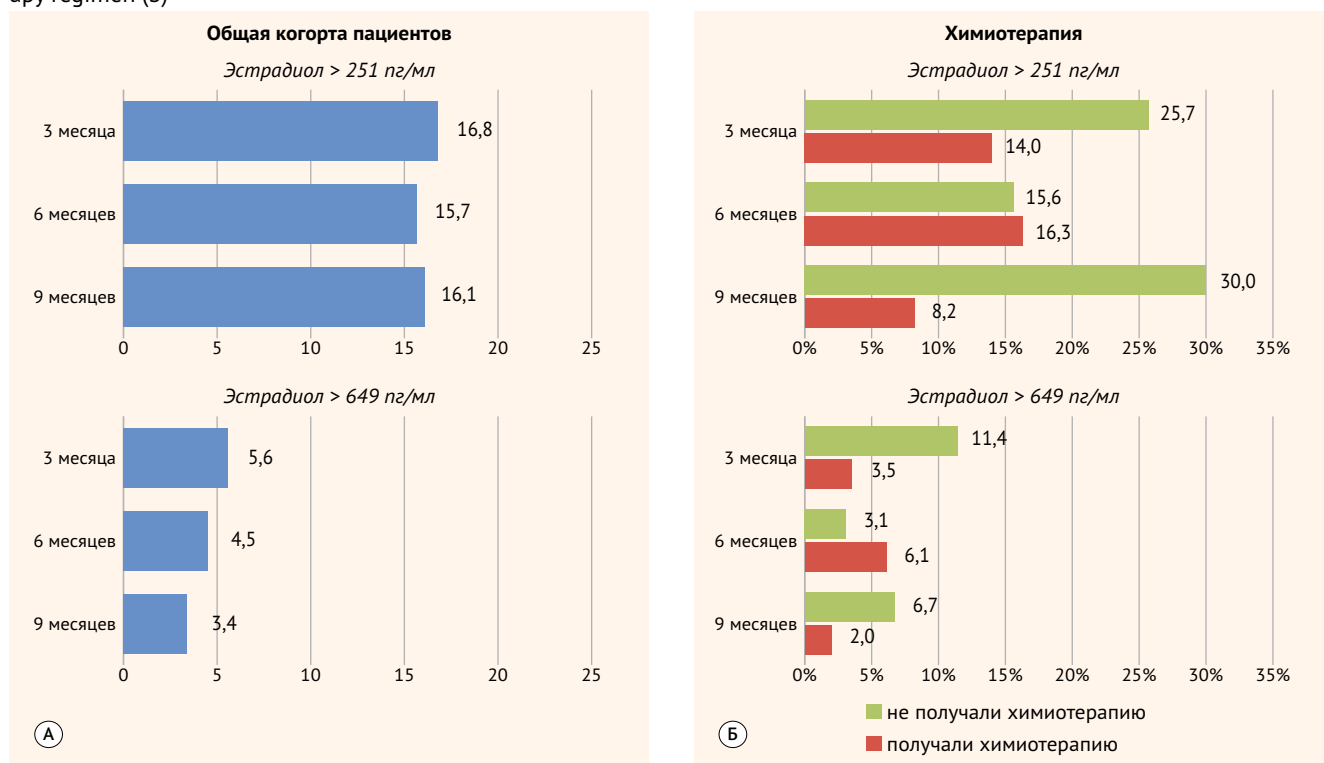
При сравнительном анализе было выявлено, что пациентки, получавшие ХТ-лечение, в среднем имели

меньший уровень эстрадиола независимо от периода наблюдения, чем группа, в которой ХТ не проводилась ($p = 0,0313$). Были выявлены статистически значимые отличия между группами в отношении динамики частоты встречаемости уровней эстрадиола > 251 пг/мл, что соответствовало верхней границе концентрации эстрадиола в фолликулярную фазу менструального цикла ($p = 0,0293$). При этом от 3,4 до 5,6% пациенток в общей когорте (в зависимости от периода наблюдения) имели уровень эстрадиола > 649 пг/мл, что соответствовало наибольшему овуляторному значению. Такие супрафизиологические значения были расценены как индуцированная тамоксифеном гиперстимуляция яичников. Явление индукции стероидогенеза встречалось в группе больных, получивших ХТ с меньшей частотой, чем в группе получающих только ГТ тамоксифеном (рис. 2). При изучении динамики концентрации ФСГ во всей когорте нами не было выявлено статистически значимых изменений ($p = 0,6865$). При сравнительном анализе групп было показано, что пациентки, получавшие ХТ, имели в среднем более высокий уровень ФСГ ($p = 0,0283$) независимо от периода наблюдения.

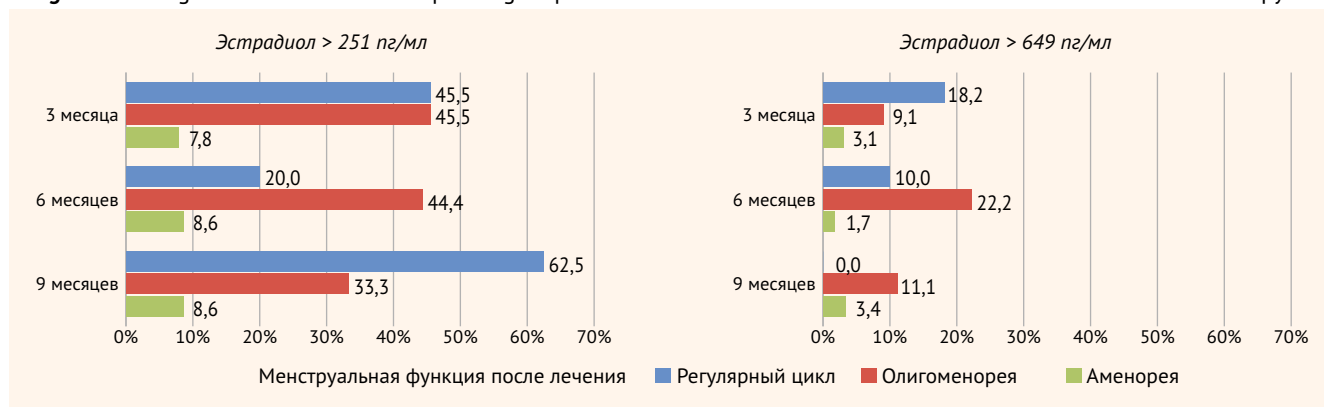
Полученные данные позволяют нам сделать вывод о том, что возникновение гиперэстрогенных состояний у пациенток в перименопаузе, принимающих тамоксифен и не получающих овариальную супрессию, возможно в любом случае вне зависимости от проведенной цитостатической терапии. С учетом данных динамики ФСГ можно предположить, что влияние тамоксифена на стероидогенез реализуется как минимум по двум сценариям: на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, а также через механизм воздействия тамоксифена на саму ткань яичников. Вероятно, интенсивность воздействия тамоксифена на яичники связана с особенностями его метаболизма в печени системой цитохромов. Причины и механизм этого явления требуют дальнейшего изучения.

Ключевыми, на наш взгляд, являются данные, подтверждающие, что персистенция крайне высоких уровней эстрадиола может наблюдаться как при сохранении менструального цикла, так и при его нарушении в виде олигодисменореи и развитии аменореи (рис. 3). Это играет существенную роль в выборе тактики ГТ с точки зрения назначения овариальной супрессии или отказа от нее в перименопаузальной возрастной группе. Нами была выявлена статистически значимая ассоциация концентрации эстрадиола с наличием или отсутствием менструальной функции после проведенного ХТ-лечения на всех периодах наблюдения ($p = 0,0004$), при этом статистически значимых различий в динамике не наблюдалось ($p = 0,3533$). Иными словами, у перименопаузальных больных опираться на клинические показатели в виде отсутствия менструального кровотечения представляется нецелесообразным. Динамика уровней эстрогенов и развитие нарушений менструального цикла у этой особенной группы больных являются практически непредсказуемыми, требующими персонализированного диагностического подхода.

● **Рисунок 2.** Динамика уровня эстрадиола в общей когорте пациентов (а) и в группах в зависимости от проводимого химиотерапевтического лечения (б)
 ● **Figure 2.** Changes in estradiol levels in the total cohort of patients (a) and in the groups depending on the ongoing chemotherapy regimen (b)



● **Рисунок 3.** Динамика уровня эстрадиола в зависимости от сохранения или прекращения менструальной функции после проведенной химиотерапии
 ● **Figure 3.** Changes in estradiol levels depending on preservation or cessation of the menstrual function after chemotherapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие достоверной связи между полученным цитостатическим лечением и нарушением менструального цикла у пациенток с ГР+ РМЖ в перименопаузе может свидетельствовать о том, что индуцированная аменорея зависит не только от воздействия ХТ на яичники – существует дополнительный механизм нарушения функции яичников, обусловленный воздействием тамоксифена на их ткань. В представленном исследовании в среднем у 5,5% (1,7–8,6% в зависимости от периода обследования) больных, демонстрирующих прекращение менструальной функции, вызванное адъювантной терапией по поводу ГР+ РМЖ, наблюдались высокие значения концентрации эстра-

диола в венозной крови, что дает возможность обсуждать возникновение гиперэстрогенных состояний, вызванных гиперстимуляцией яичников тамоксифеном. Аменорея на фоне проведенной ХТ у больных РМЖ в перименопаузе, получающих ГТ тамоксифеном, не является надежным маркером подавления функции яичников у перименопаузальных больных и не может использоваться для принятия решения о назначении овариальной супрессии или отказа от нее. Как было показано в предыдущих разделах статьи, гиперэстрогения является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования РМЖ. А гиперэстрогения на фоне длительно сохраняющейся аменореи диктует необходимость регулярного наблюдения за данной группой больных с рутинным измерением уровней половых

гормонов и, возможно, своевременного воздействия на функцию яичников. Выработка дополнительных алгоритмов обследования и проведения ГТ у перименопаузальных больных ГР+ РМЖ с целью персонализации оварияльной супрессии приведет, по мнению авторов, к улучшению результатов лечения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мониторинг эндокринной функции у больных, получающих терапию тамоксифеном, становится важным параметром. Хотя на сегодняшний день роль повышенных уровней эстрадиола и их влияния на состояние клетки-мишени до конца не изучена, авторы предполагают, что феномен индукции оварияльного стероидогенеза тамоксифеном может привести к ухудшению прогноза у больных ГР+ РМЖ. Необходим определенный механизм ранней диагностики и преодоления гиперстимуляции яичников во время терапии тамоксифеном. Данное явление

скудно обсуждается в литературе, однако тренд на повышение интереса к этому аспекту ГТ РМЖ очевиден. Необходимо более тщательное понимание, каким группам пациенток, находящимся в возрасте старше 40 лет и демонстрирующих аменорею на фоне проводимого лекарственного лечения РМЖ, в какой момент, с какой длительностью будет показана опция оварияльной супрессии. На первый план выходит вопрос мониторинга оварияльного стероидогенеза у всех перименопаузальных пациенток, получающих терапию антиэстрогенами по поводу РМЖ с целью своевременного выявления супрафизиологических уровней эстрогенов и индивидуализации подходов к ГТ в данной когорте больных. Учитывая, что обсуждается группа молодых трудоспособных женщин, вопрос удлинения интервала ремиссии после первичного лечения РМЖ становится не только медицинским, но и социальным.

Поступила / Received 16.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 11.04.2022

Список литературы / References

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Юренина С.В., Якушевская О.В. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):69–78. <https://doi.org/10.17816/JOWD67669-78>.
2. Protasova A.E., Soltseva I.A., Tsyupurdueva A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. Substantiated approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67669-78>.
3. Aggelis V., Johnston S.R.D. Advances in Endocrine-Based Therapies for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Drugs*. 2019;79(17):1849–1866. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01208-8>.
4. Krauss K., Stickeler E. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(4):337–346. <https://doi.org/10.1159/000509362>.
5. Kubo M. Adjuvant endocrine treatment for estrogen receptor (ER)-positive/HER2-negative breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):33. <https://doi.org/10.21037/cco-20-125>.
6. Zhang H., Wang J., Li J., Zhou X., Yin L., Wang Y. et al. HMGB1 is a key factor for tamoxifen resistance and has the potential to predict the efficacy of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(4):1603–1613. <https://doi.org/10.1111/cas.14813>.
7. Burstein H.J., Temin S., Anderson H., Buchholz T.A., Davidson N.E., Gelmon K.E. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255–2269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>.
8. Jordan V.C. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(1):R11–R30. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0335>.
9. Борисов В.И. Аджувантная гормонотерапия у больных локализованным раком молочной железы в постменопаузе: надежда и реальность. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(2):30–36. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/158>.
10. Borisov V.I. Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer: hope and reality. *Tumors of Female Reproductive System*. 2011;(2):30–36. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/158>.
11. Boccardo F., Rubagotti A., Bruzzi P., Cappellini M., Isola G., Nenci I. et al. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer patients: results of a multicentric Italian study. Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(8):1310–1320. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.8.1310>.
12. Jankowitz R.C., Puhalla S., Davidson N.E. Should we embrace or ablate our urge to (ovarian) suppress? *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3920–3922. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9953>.
13. Yan S., Li K., Jiao X., 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. *Oncotargets Ther*. 2015;8:1433–1441. <https://doi.org/10.2147/OTT.S86817>.
14. Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1711–1723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60778-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60778-8).
15. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F., Fetting J.H., Cella D., Wagner L.I. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3948–3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6993>.
16. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F., Walley B.A., Colleoni M., Láng I. et al. Abstract GS4-02: randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *Cancer Res*. 2018;78(Suppl. 4):GS4-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-GS4-02>.
17. Francis P.A., Pagani O., Fleming G.F., Walley B.A., Colleoni M., Láng I. et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>.
18. Thomssen C., Balic M., Harbeck N., Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135–143. <https://doi.org/10.1159/000516114>.
19. Цырлина Е.В. Кисты яичников и гиперэстрогения как результат терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного возраста (лекция). *Вопросы онкологии*. 2016;62(6):863–870. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536464>.
20. Tsyrlina E.V. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a result of tamoxifen therapy in breast cancer patients of reproductive age (lecture). *Voprosy Onkologii*. 2016;62(6):863–870. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536464>.
21. Schairer C., Fuhrman B.J., Boyd-Morin J., Genkinger J.M., Gail M.H., Hoover R.N., Ziegler R.G. Quantifying the Role of Circulating Unconjugated Estradiol in Mediating the Body Mass Index-Breast Cancer Association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):105–113. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0687>.
22. Абдулкадырова З.К., Абашова Е.И. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 1. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):61–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>.
23. Abdulkadyrova Z.K., Abashova E.I. Inhibin as a reproductive biomarker. Part 1. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>.
24. Ryan K.J., Petro Z., Kaiser J. Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28(3):355–358. <https://doi.org/10.1210/jcem-28-3-355>.
25. Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Синдром гиперстимуляции яичников: этиопатогенез, клиника, диагностика (часть 1). *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):8–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sindrom-giperstimuliyaci-yaichnikov-etiotopatogenez-klinika-diagnostika-chast-1.html>.
26. Korneeva I.E., Saroyan T.T., Kalinina E.A., Smolnikova V.Yu. Ovarian hyperstimulation syndrome: Etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis (part 1). *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(7):8–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sindrom-giperstimuliyaci-yaichnikov-etiotopatogenez-klinika-diagnostika-chast-1.html>.

22. Kim M.K., Shin H.C. Risk Factors for Tamoxifen-Induced Ovarian Hyperstimulation in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(5):408–412. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.003>.
23. Kim H.J., Noh W.C., Nam S.J., Park B.W., Lee E.S., Im S.A. et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: An ASTRRA study report. *Eur J Cancer*. 2021;151:190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.017>.
24. Цырлина Е., Жильцова Е., Порошина Т., Мешкова И., Берштейн Л., Семиглазов В., Бараш Н. Кисты яичников и гиперэстрогения как побочный эффект терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного и постменопаузального возраста. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):88–94. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1-88-94>.
25. Tsyrlina E., Zhiltsova E., Poroshina T., Meshkova I., Bershtein L., Semiglazov V., Barash N. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a side effect of tamoxifen therapy in reproductive and postmenopausal breast cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(1):863–870. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1-88-94>.
25. Cronin-Fenton D.P., Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Adv Pharmacol*. 2018;83:65–91. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.001>.
26. Полянских Л.С., Петросян М.А., Морозкина С.Н., Базиян Е.В. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(6):99–106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
26. Polyanskikh L.S., Petrosyan M.A., Morozkina S.N., Baziyani E.V. Current understanding of selective estrogen receptor modulators. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
27. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A., Ladumor H., Oshchepkova S., Moges R., Brown K.A. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
28. Deroo B.J., Korach K.S. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561–570. <https://doi.org/10.1172/JCI27987>.
29. Takaku M., Grimm S.A., De Kumar B., Bennett B.D., Wade P.A. Cancer-specific mutation of GATA3 disrupts the transcriptional regulatory network governed by Estrogen Receptor alpha, FOXA1 and GATA3. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(9):4756–4768. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa179>.
30. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 2001;276(40):36869–36872. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100029200>.
31. Zhang Z., Kumar R., Santen R.J., Song R.X. The role of adapter protein Shc in estrogen non-genomic action. *Steroids*. 2004;69(8-9):523–529. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.012>.
32. Vella V., De Francesco E.M., Lappano R., Muoio M.G., Manzella L., Maggiolini M., Belfiore A. Microenvironmental Determinants of Breast Cancer Metastasis: Focus on the Crucial Interplay Between Estrogen and Insulin/Insulin-Like Growth Factor Signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:608412. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.608412>.
33. Giretti M.S., Fu X.D., De Rosa G., Sarotto I., Baldacci C., Garibaldi S. et al. Extracellular signalling of estrogen receptor to breast cancer cytoskeletal remodeling, migration and invasion. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002238>.
34. Lappano R., Rigracciolo D.C., Belfiore A., Maggiolini M., De Francesco E.M. Cancer associated fibroblasts: role in breast cancer and potential as therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(6):559–572. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1751819>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.

Написание текста – Горяинова А.Ю.

Перевод на английский язык – Стукань А.И.

Сбор и обработка материала – Селезнева И.Г., Хачмамук З.К.

Анализ материала – Горяинова А.Ю.

Проверка критически важного интеллектуального содержания – Стукань А.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar

Text development – Alla Yu. Goryainova

Translation into English – Anastasia I. Stukan

Collection and processing of material – Irina G. Selezneva, Zarema K. Khachmamuk

Material analysis – Alla Yu. Goryainova

Checking critical intellectual content – Anastasia I. Stukan

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, врач-онколог, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; jolie86@bk.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.ru

Хачмамук Зарема Казбековна, врач-онколог диспансерно-поликлинического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; zarema2332@icloud.com

Селезнева Ирина Геннадьевна, врач-онколог диспансерно-поликлинического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; seleirin@mail.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; jolie86@bk.ru

Elena V. Lyamar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.ru

Zarema K. Khachmamuk, Medical Oncologist, Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; zarema2332@icloud.com

Irina G. Selezneva, Medical Oncologist, Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; seleirin@mail.ru