

АДЪЮВАНТНАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ СУПРЕССИЯ И ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Б. Кононенко, Л.В. Манзюк, О.П. Гребенникова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Цель исследования. Проанализировать данные международных исследований, имеющиеся в литературе, по особенностям определения менструального цикла у женщин с гормоночувствительным раком молочной железы после химиотерапии при выборе овариальной супрессии в адъювантном лечении.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 15 лет.

Результаты. Представлена возможность использования предикторов цитостатической менопаузы, что может быть полезным при решении вопроса о назначении дополнительной овариальной супрессии.

Заключение. Необходимо проведение крупномасштабных исследований с целью получения более точных методов оценки овариальной функции после химиотерапии у женщин в пременопаузе и внедрение их в клинические рекомендации по адъювантному лечению раннего рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, пременопауза, овариальная супрессия.

ADJUVANT OVARIAN SUPPRESSION AND SPECIFIC CONSIDERATIONS REGARDING A RECOGNITION OF MENSTRUAL CYCLE AFTER CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

I.B. Kononenko, L.V. Manzyuk, O.P. Grebennikova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to analyze the data of international investigations available in the literature on the special aspects of recognizing menstrual cycle in women with hormone receptor — positive breast cancer after chemotherapy when making the choice of ovarian suppression and adjuvant treatment.

Materials and Methods. The review includes the data of foreign and Russian articles found in PubMed on the subject which have been published over the past 15 years.

Results. The article introduces a possibility of the use of predictors of menopause induced by cytostatic treatment, that can be relevant in taking a decision regarding a prescription of adjuvant ovarian suppression.

Conclusion. It is necessary to conduct a large-scale research with the purpose to obtain more accurate techniques of the assessment of ovarian function after chemotherapy in women in pre-menopause and their implementation into clinical guidelines on adjuvant treatment of early breast cancer.

Keywords: breast cancer, pre-menopause, ovarian suppression.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологических заболеваний у женщин [1]. Около 40–50% новых случаев РМЖ диагностируется

до наступления менопаузы [2]. Лечение таких женщин сложное, характеризуется разнообразием терапевтических подходов и во многом зависит от биологического подтипа опухоли [3].

Экспрессия рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в опухолевых клетках определяет эффективность эндокринотерапии.

История этого вида противоопухолевой терапии берет начало с 1896 г., когда хирург из Глазго Георг Томас Бетсон принял решение лечить распространенный РМЖ у женщин с сохраненной менструальной функцией путем удаления яичников. Удивительный по тем временам метод лечения оказался важной составляющей адъювантной эндокринотерапии РМЖ у пременопаузальных женщин и в настоящее время. Наиболее предпочтительным способом подавления функции яичников является медикаментозная овариальная супрессия (ОС) аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (аЛГРГ — гозерелин, бусерелин, трипторелин).

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, овариальная супрессия с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы рассматривается как вариант выбора для женщин в пременопаузе, особенно при наличии неблагоприятных факторов прогноза [4, 5]. Основанием для такой рекомендации послужили положительные результаты двух рандомизированных исследований III фазы SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) и TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) [6]. Однако добавление овариальной супрессии к эндокринотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) увеличивает риск побочных эффектов (менопаузальные симптомы, сексуальная дисфункция, снижение минеральной плотности костной ткани) и ухудшает качество жизни у женщин. Ввиду малого срока наблюдения в этих исследованиях пока невозможно оценить влияние добавления ОС на общую выживаемость, подход к назначению такого вида лечения должен быть более дифференцированным. Важно учитывать не только прогностические факторы заболевания, но и правильно оценивать менструальный цикл у женщин после проведения гонадотоксической химиотерапии.

Эффективность овариальной супрессии в адъювантном лечении

В 2016 году опубликованы результаты исследования NMFEC (The hormonal manipulation 5-Fluoro-uracil Epirubicin Cyclophosphamide),

оценивающего эффективность адъювантных режимов химиотерапии (FE50C vs FE75C) у пременопаузальных пациенток с РМЖ с метастатически пораженными лимфатическими узлами рака молочной железы. После химиотерапии половине пациенток из группы гормоночувствительных опухолей назначали гозерелин или тамоксифен в зависимости от менструального цикла [7]. В представленном исследовании добавление эндокринотерапии (ЭТ) после адъювантной химиотерапии не оказало решающего влияния на результаты лечения (HR 0.85, 95% CI 0,62–1,17, P = 0,32). По мнению авторов, недостаточная полноценность исследования и неоптимальная эндокринотерапия могли повлиять на полученные результаты. Однако исследование NMFEC, дизайн которого был разработан около 30 лет назад, оказалось актуальным и по сей день. Многолетние дискуссии о целесообразности назначения дополнительной овариальной супрессии после проведения химиотерапии женщинам в пременопаузе не прекратились до настоящего времени.

Два крупных метаанализа 2005 и 2007 гг., представленные оксфордской группой по изучению раннего РМЖ (EBCSTCG), продемонстрировали хоть и незначительный, но достоверный выигрыш при добавлении овариальной супрессии к стандартным методам адъювантной терапии (химиотерапия ± тамоксифен). Снижение риска рецидива и смерти от рака молочной железы оказалось наиболее значимым для женщин моложе 40 лет или с низкой вероятностью аменореи после химиотерапии [8, 9].

Эффективность такой терапии была подтверждена в исследованиях III фазы SOFT и TEXT. Комбинированный анализ этих данных, опубликованный впервые в 2014 году, показал абсолютное преимущество в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости от 5 до 15% при добавлении ОС к ингибиторам ароматазы или к тамоксифену по сравнению с монотерапией тамоксифеном [10, 11]. Наибольшая польза отмечена у пациенток с промежуточным или высоким риском возникновения рецидива на основании клинико-патологических характеристик (возраст, количество позитивных лимфатических узлов, степень злокачественности опухоли, Ki67 и уровень экспрессии гормональных рецепторов). Сохранение функции

яичников после адъювантной химиотерапии оказалось важным фактором, определяющим показание для добавления овариальной супрессии [11]. Принимая во внимание полученные результаты и клиническую значимость этих двух исследований, на 14-й Международной конференции по раннему раку молочной железы в Санкт-Галлене большинство экспертов проголосовали в пользу добавления овариальной супрессии к ингибиторам ароматазы или тамоксифену 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 -х 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 них не представлены четкие критерии оценки пременопаузы после химиотерапии, а это имеет принципиальное значение, особенно для женщин ≥ 35 лет. В большинстве случаев проведение химиотерапии у таких пациенток ассоциируется с прекращением менструации — аменореей, снижением уровня эстрадиола и даже с наступлением менопаузы. В то же время длительное отсутствие менструального цикла и менопаузальный уровень половых гормонов может быть только суррогатным маркером истинной менопаузы [13, 14].

Оценка гормональной активности яичников

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. Недостаточность фолликулов в этот период носит непостоянный характер, но в результате заканчивается аменореей. После наступления финальной менструации

(ФМ) и в период менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (< 20 пг/мл) и сопровождается стойким повышением уровня ФСГ, как представлено на рис. 1 [15, 16].

Уровень половых гормонов обычно коррелирует с возрастом женщины, но не всегда такая закономерность является абсолютной. Например, у женщин в постменопаузе, страдающих ожирением, эстрадиол может быть высоким из-за повышенной ароматазной активности клеток жировой ткани. В то же время никотин и его метаболит котинин, ингибирующий ароматазу, приводит к снижению уровня эстрадиола у молодых курящих женщин [17].

Химиотерапия является одним из факторов, негативно влияющих на определение истинной гормональной активности яичников. В результате прямого цитотоксического повреждения яичников часто наблюдается снижение эстрадиола и, как следствие, повышение уровня ФСГ независимо от возраста женщины [18]. Результатом гонадотоксического действия химиотерапии является овариальная дисфункция, которая клинически проявляется аменореей [13]. В ряде случаев аменорея может быть необратимой и переходить в менопаузу. Однако даже при длительном отсутствии менструального цикла оставшиеся жизнеспособные фолликулы могут выходить из примордиального пула в различные сроки после окончания

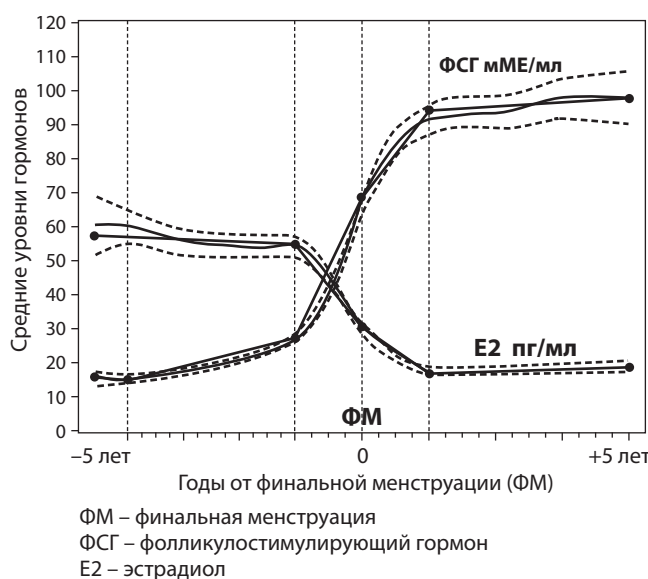


Рис. 1. Средние популяционные изменения гормональной активности у женщин в перименопаузе

химиотерапии с восстановлением уровня гонадотропинов до пременопаузальных значений и возобновлением менструации.

Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии принято оценивать уровни эстрадиола и ФСГ. Определение уровня 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% [19]. Наиболее современным методом определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, которая обеспечивает практически 100-процентную специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала. Но доступность этого метода ограничена и не все лаборатории оснащены таким оборудованием. К тому же не установлены пограничные количественные значения маркеров репродуктивной системы, которые после проведения химиотерапии отражают истинное состояние овариальной функции и позволяют отличить аменорею от менопаузы. Учитывая отсутствие достаточно надежных методов определения гормональной активности яичников у пременопаузальных женщин после химиотерапии, существует необходимость использования дополнительных критериев оценки овариальной функции [20].

Предикторы овариальной функции

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

Согласно критериям STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), жизнь взрослой женщины делится на три периода: репродуктивная стадия, переходный период, т.е. этап перехода в менопаузу, и постменопауза [15]. Для характеристики этих этапов учитывают менструальный цикл, биохимические показатели и клинические симптомы. Отсутствие стандартизированных методов определения количественных значений биомаркеров огра-

ничило их включение в критерии STRAW+10, за исключением уровня ФСГ, определяемого в поздней переходной стадии. По статистике, большинство женщин с гормоночувствительным РМЖ находятся в состоянии менопаузального перехода, который характеризуется вариабельностью продолжительности менструальных циклов и колебаниями уровня половых гормонов. Оценка овариальной функции у таких женщин после проведения адъювантной химиотерапии крайне затруднена. В то же время состояние репродуктивной системы женщины до начала химиотерапии может быть одним из предикторов функции яичников после лечения. Особенно важно идентифицировать поздний этап менопаузального перехода (вариабельность менструальных циклов, уровня гормонов, аменорея ≥ 60 дней). Назначение таким пациенткам овариальной супрессии в этих случаях нецелесообразно, так как вероятность восстановления овариальной функции после химиотерапии очень низка [21].

Важным предиктором овариальной функции является возраст

Коррелирующий с ним фолликулярный пул предопределяет чувствительность яичников к цитотоксическому повреждению и предрасположенность оставшихся ооцитов к апоптозу [22]. 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% [23].

Восстановление менструации после химиотерапии также чаще наблюдается у женщин более молодого возраста и реже после 40 лет [24]. В исследовании NSABP B30 проанализировано 708 пациенток с 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 [25].

В проспективном исследовании Jeanne A. Petrek с соавтор. оценили овариальную функцию после адъювантной химиотерапии у 595 женщин с РМЖ в возрасте от 20 до 45 лет [26]. В течение года после окончания химиотерапии менструация восстановилась у 87%

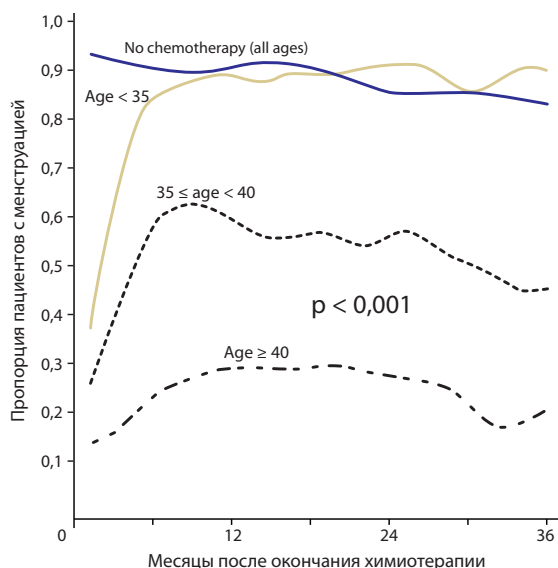


Рис. 2. Менструальный цикл в зависимости от возраста

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 рис. 2 представлена корреляция между возрастом и состоянием менструальной функции.

Другим наиболее значимым фактором, влияющим на развитие аменореи/менопаузы, является вид химиотерапии [27]. Хотя механизм повреждения яичников противоопухолевыми препаратами до конца не изучен, известно, что специфичность проникновения через гематофолликулярный барьер и механизм повреждения гормонопродуцирующих клеток достоверно коррелирует со степенью нарушения функции яичников [20, 28].

J. Vines с соавт. показали, что более длительная аменорея ассоциируется с режимами CMF, CEF/CAF по сравнению с режимом AC [29].

Гонадотоксичность таксанов, входящих в стандарты адъювантной химиотерапии, четко не установлена. Частота аменореи отличается в разных исследованиях. Возможно, это связано с тем, что в адъювантном режиме таксаны комбинируются (конкурентно или последовательно) с антрациклинами и циклофосфаном [30]. Сравнение комбинации AC с последующим доцетакселом, TAC или AT показало, что последний режим ассоциируется с меньшим риском развития аменореи: 69,8%, 57,7%, 37,9% соответственно. Аменорея, индуцированная таксанами, обычно

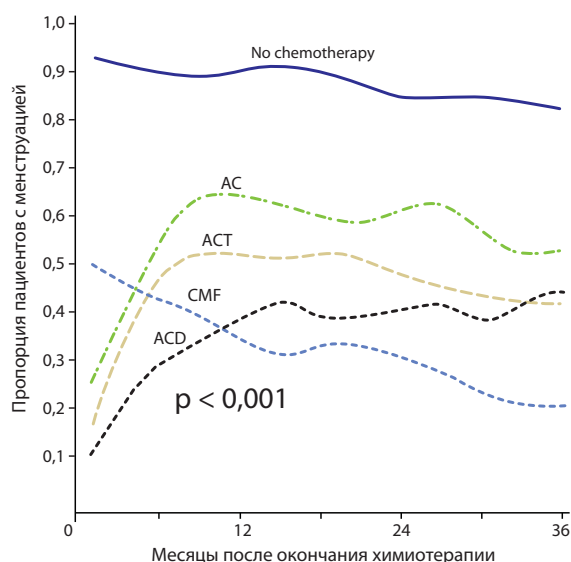


Рис. 3. Влияние режима химиотерапии на менструальный цикл

носит обратимый характер и часто менструальный цикл восстанавливается в течение 12 месяцев после химиотерапии [31].

Интересные данные были получены в исследовании Jeanne A. Petrek. Оказалось, что после наиболее гонадотоксического режима CMF менструальный цикл восстановился у половины женщин (48%) в течение месяца. Однако к 3 годам наблюдения 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 (9 месяцев) количество менструирующих женщин увеличилось практически в 3 раза [32]. На рис. 3 представлена пропорция пациенток с менструацией после проведения различных режимов адъювантной химиотерапии в течение 36 месяцев.

Полученные данные могут представлять практическую ценность при оценке перспективы овариальной функции после различных режимов химиотерапии. В 2007 году Mark Clemons выделил группы риска развития менопаузы в зависимости от возраста и режима химиотерапии. Данные представлены в табл. 1 [21, 33].

При отсутствии количественных значений биомаркеров и четких методов определения состояния функции яичников после проведения химиотерапии оценка риска развития цитостатической менопаузы может быть полезной при

Риск развития цитостатической менопаузы

РИСК	РЕЖИМ	ВОЗРАСТ
ВЫСОКИЙ > 80%	CMF FEC FAC x 6 ЦИКЛОВ	ВОЗРАСТ ≥ 40 ЛЕТ
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК	CMF FEC FAC x 6 ЦИКЛОВ	30–39 ЛЕТ
	AC, EC x 4 РЕЖИМЫ С ТАКСАНАМИ	≥ 40 ЛЕТ
НИЗКИЙ РИСК < 20% ОТСУТСТВИЕ РИСКА	CMF FEC FAC x 6 ЦИКЛОВ	< 30 ЛЕТ
	AC, EC x 4	< 40 ЛЕТ

выборе овариальной супрессии. Большинство экспертов поддерживает такой подход, поскольку выключение функции яичников должно быть обосновано не только с точки зрения прогноза заболевания, но и с учетом их гормональной активности [20, 34].

Заключение. Эндокринотерапия раннего гормоночувствительного рака молочной железы является важным компонентом адъювантного лечения. Во многих исследованиях доказана клиническая значимость добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы для женщин в пременопаузе после адъювантной химиотерапии. Однако выбор оптимальной терапии, особенно для пациенток ≥35 лет, не прост, поскольку эта группа неоднородна по менструальному статусу. Ситуацию

усложняет отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксической химиотерапии. Тем не менее, такие факторы, как возраст, состояние менструального цикла до начала химиотерапии, гонадотоксичность цитостатиков, а также показатели эстрадиола и ФСГ позволяют предсказать вероятность восстановления функции яичников или менопаузы и назначать овариальную супрессию более обоснованно с физиологической точки зрения.

Возможно, сотрудничество онкологов и эндокринологов поможет выбрать более точные методы оценки репродуктивной функции после химиотерапии и внедрить их в клинические рекомендации по адъювантному лечению раннего рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.
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., Martinell, G. and Goldhirsch A. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*. — 13(2). — P. 273–279.
3. Fredholm H., Eaker S., Frisell J., Holmberg L., Fredriksson I., Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS ONE*. — 2009;4:e7695.
4. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. 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. *Ann Oncol*. 24:2206–2223.
5. Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor- Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression // *J Clin Oncol*. — 2016; 34:1689–701.
6. Meredith M. Regan, Prudence A. Francis, Olivia Pagani 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 // *J Clin Oncol*. — 2016; 34:2221–2231.

7. Coombes R.C., Kilburn L.S., Tubiana-Mathieu N. et al. Epirubicin dose and sequential hormonal therapy-Mature results of the HMFEC randomised phase III trial in premenopausal patients with node positive early breast cancer // *Eur J Cancer*. — 2016;60:146–53.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. — 2005; 365:1687–717.
9. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J., Ambroisine L. et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. — 2007;369:1711–23.
10. Pagani O., Regan M., Walley B., Fleming G., Colleoni M., Láng I., Gomez H., Tondini C., Burstein H., Perez E., Ciruelos E., Stearns V., Bonnefoi H., Martino S., Geyer C., Pinotti G., Puglisi F., Crivellari D., Ruhstaller T., Winer E., Rabaglio-Poretti M., Maibach R., Ruepp B., Giobbie-Hurder A., Price K., Bernhard J., Luo W., Ribí, K., Viale G., Coates A., Gelber R., Goldhirsch A. and Francis P. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. 371(2). — P. 107–118.
11. Meredith M. Regan, Prudence A. Francis, Olivia Pagani, Gini F. Fleming, Barbara A. Walley, Giuseppe Viale, Marco Colleoni, István Láng, Henry L. Gómez, Carlo Tondini, Graziella Pinotti, Karen N. Price, Alan S. Coates, Aron Goldhirsch and Richard D. Gelber 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 JCO JCO643171; published online on April 4. — 2016.
12. Consensus 14th St. Gallen Breast Cancer Conference 2015 Voting Results. [http://www.oncoconferences.ch/mm/%5Cmm001/SGBCC 2015 Vienna Consensus Voting Results](http://www.oncoconferences.ch/mm/%5Cmm001/SGBCC%2015%20Vienna%20Consensus%20Voting%20Results).
13. 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*. — 89(1). — P. 27–42.
14. 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*, 71(24 Supplement), pp.PD04–01-PD04–01
15. 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). — P. 387–395.
16. Burger H., Hale G., Dennerstein L. & Robertson D. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function, *Menopause*. — 2008; 15(4): 603–12.
17. Cleland W., Mendelson C. and Simpson E. (1985). Effects of Aging and Obesity on Aromatase Activity of Human Adipose Cells * // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 60(1). — P. 174–177.
18. Broekmans L., Soules M. & Fauser B. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences, *Endoc Rev*. — 2009; 30(5): 463–93.
19. 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). — P. 339–345.
20. De Vos M., Devroey P. and Fauser B. Primary ovarian insufficiency // *The Lancet*. — 2010;376(9744). — P. 911–921.
21. Su H., Sammel M., Green J., Velders L., Stankiewicz C., Matro J., Freeman E., Gracia C. and DeMichele A. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors // *Cancer*. — 2010; 116(3). — P. 592–599.
22. 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). — P. 145–150.
23. 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). — P. 6002–6008.
24. 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). — P. 27–42.
25. 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). — P. 315–320.
26. Jeanne A. Petrek, Sukumvanich 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). — P. 3102–3111.

27. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., Trudeau M., Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis // *Journal of Clinical Oncology*. — 1999;17:2365–70.
28. 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). — P. 387–396.
29. Bines J., Oleske D. and Cobleigh M. 96137544 Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Maturitas*. — 1996;25(2). — P. 156–157.
30. 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). — P. 421–424.
31. 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). — P. 76.
32. Jeanne A. Petrek, Michelle J. Naughton L. Douglas Case, Electra D. Paskett, Elizabeth Z. Naftalis S. Eva Singletary and Paniti Sukumvanich // *J Clin Oncol*. 24:1045–1051. — 2006 by American Society of Clinical Oncology.
33. Clemons M. and Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications // *Breast Cancer Res Treat*. — 2006;104(2). — P. 115–120.
34. Stearns V., Schneider B., Henry N.L., Hayes D.F., Flockhart D.A. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nature Reviews Cancer*. — 2006;6:886–93.

АВТОРЫ

Конonenko Инесса Борисовна, кандидат медицинских наук, врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru

Kononenko Inessa Borisovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of outpatient, Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Манзюк Людмила Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, отделение амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: L.Manzyuk@gmail.com

Manzyuk Ludmila Valentionovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate, Department of outpatient, Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Гребенникова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова») Минздрава РФ, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: olgrebennikova@gmail.com

Grebennikova Olga Petrovna, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow, Kashirskoye shosse, 24.