

## Роль овариальной супрессии в терапии раннего гормоночувствительного рака молочной железы

И.А. Королева, М.В. Копп

Кафедра клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз»;  
Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227

Контакты: Ирина Альбертовна Королева korolevaia\_samara@mail.ru

Овариальная супрессия (ОС) является эффективным методом терапии гормоночувствительного рака молочной железы. Комбинация ОС и тамоксифена при раке молочной железы эффективнее, чем каждый из этих методов, применяемый в виде монотерапии. В ряде клинических исследований была подтверждена необходимость медикаментозной ОС больным гормоноположительным операбельным раком молочной железы, которые сохранили менструальную функцию, в составе адъювантной гормонотерапии в течение 5 лет. Назначение лекарственной ОС на период адъювантной химиотерапии позволяет сохранить фертильность пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормональная терапия, овариальная супрессия, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, тамоксифен, эксместан

**Для цитирования:** Королева И.А., Копп М.В. Возможности овариальной супрессии при терапии раннего гормоночувствительного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):54–60.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-54-60

### The role of ovarian suppression in the treatment of early-stage hormone-sensitive breast cancer

I.A. Koroleva, M.V. Kopp

Department of Clinical Medicine in Postgraduate Education, Medical University «Reaviz»; 227 Chapaevskaya St.,  
Samara 443001, Russia

Ovarian suppression (OS) is an effective method of treating hormone sensitive breast cancer. The combination of OS and tamoxifen in breast cancer is more effective than any of these methods used as monotherapy. A number of clinical trials confirmed the need for OS chemotherapy in patients with hormone-positive operable breast cancer, because women retained their menstrual function for 5 years. OS chemotherapy during adjuvant chemotherapy allows preserving fertility in patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer, hormone therapy, ovarian suppression, gonadotropin-releasing hormone analogues, tamoxifen, exemestane

**For citation:** Koroleva I.A., Kopp M.V. The role of ovarian suppression in the treatment of early-stage hormone-sensitive breast cancer. Opuhkholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(2):54–60.

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. число новых случаев РМЖ превысит 2 млн. По данным, которые были доложены на ASCO 2016 г., в США около 20 % больных РМЖ в момент установления диагноза были моложе 50 лет [1]. В Российской Федерации число женщин, у которых впервые выявлен РМЖ, за последние 10 лет увеличивается ежегодно в среднем на 3,6 %, при этом 53 % пациенток находятся в возрастной группе моложе 60 лет [2]. Гормональная терапия (ГТ) РМЖ стала первым нехирургическим методом лечения этого вида рака, первое сообщение G. Beatson о регрессе опухоли молочной железы у нескольких пациенток после овариэктомии было сделано в 1896 г. [3]. ГТ гормоночувствительного

РМЖ представляет собой патогенетический метод лечения и является активно развивающимся направлением. В рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) указано, что у многих женщин, страдающих гормоночувствительным РМЖ, удается добиться хорошего лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов ГТ [4]. ГТ считается эффективным методом лечения метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов (в отсутствие висцерального криза) [5].

Основная цель ГТ независимо от механизма действия конкретного препарата — уменьшение стимулирующего влияния эстрогенов на гормоночувствительную опухоль молочной железы. Для достижения этой цели необходимо либо существенно снизить концентрацию

эстрогенов в крови, либо заблокировать рецепторы эстрогенов (РЭ) в опухолевых клетках. Как известно, основным источником эстрогенов в организме менструирующей женщины — яичники, поэтому подавление их функции является важной составной частью ГТ у пациенток, не достигших стойкой менопаузы.

### Способы достижения овариальной супрессии

Для достижения овариальной супрессии (ОС) могут использоваться следующие методы: хирургический, лучевой, медикаментозный. Исторически наиболее старым методом устранения овариальной функции и одновременно первым методом ГТ является овариэктомия, которая начала использоваться для лечения РМЖ более 100 лет назад, т. е. задолго до открытия гормональных рецепторов. Открытие РЭ позволило выделить целевую популяцию больных и существенно повысить эффективность данного вида терапии (по данным некоторых авторов, частота лечебных эффектов у больных гормоночувствительным РМЖ может достигать 80 %) [6, 7]. С появлением лучевой терапии добавился метод лучевой кастрации, а в дальнейшем открытие и синтез аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) сделали доступным метод лекарственной ОС.

Хирургическая кастрация является ведущим методом достижения ОС при метастатическом гормонозависимом РМЖ, особенно в тех странах, где по экономическим соображениям невозможно обеспечить больным длительную лекарственную ОС. Наличие метастатической болезни, во-первых, исключает перспективу деторождения, а во-вторых, может требовать длительного, иногда в течение нескольких лет, подавления функции яичников, поэтому необратимый вариант ОС в данной ситуации является допустимым, а в ряде случаев даже предпочтительным (в отличие от адъювантной ГТ, при которой крайне важно сохранить функцию яичников и фертильность).

Экономическая целесообразность и надежность метода не единственные аргументы в пользу выполнения овариэктомии в данной ситуации. Существует еще один важный аспект, связанный с возможным метастатическим поражением яичников, которое при РМЖ обнаруживается в 10–20 % случаев аутопсий и в 30 % случаев при хирургическом удалении придатков матки. В целом же около 7 % односторонних и 10 % двусторонних опухолей яичников, обнаруженных во время хирургического вмешательства, являются метастатическими [8–11]. В связи с этим при подозрении на опухолевое поражение яичника (яичников) у больной метастатическим гормонозависимым РМЖ целесообразно выполнение овариэктомии, которая, наряду с ОС, позволит уточнить диагноз (исключить или подтвердить первичный рак яичников). При наличии гинекологических показаний к удалению матки

(например, по поводу фибромиомы больших размеров) у больных гормонозависимым метастатическим РМЖ целесообразно произвести одновременное удаление матки и придатков.

Лучевая терапия как метод лечения РМЖ в качестве адъювантной терапии впервые начала применяться более 70 лет назад, данные первых нерандомизированных исследований были противоречивыми [12].

Облучение яичников было крайне привлекательным для онкологов в силу простоты исполнения и возможности амбулаторного лечения. К сожалению, эффективность лучевой терапии не достигает 100 %, т. е. стандартное облучение яичников не всегда приводит к снижению уровня циркулирующих эстрогенов до постменопаузального, а наступление ОС зависит не только от дозы, но и от возраста пациентки. В различных исследованиях было показано, что менструальный цикл после облучения яичников восстанавливался у 13 % женщин, а в группе пациенток молодого возраста — у 35 % [13, 14].

ГнРГ является главным связующим звеном между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. Он вырабатывается в гипоталамусе и стимулирует высвобождение гипофизарных гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ФСГ), которые, в свою очередь, стимулируют выработку эстрогенов яичниками. Синтетические аналоги ГнРГ обладают более высокой аффинностью к рецепторам ГнРГ в гипофизе и более устойчивы, чем эндогенный ГнРГ. При длительном воздействии аналогов ГнРГ на соответствующие рецепторы гипофиза происходит их десенситизация, обуславливающая рефрактерность к воздействию эндогенного ГнРГ. Первоначально аналоги ГнРГ приводят к резкому подъему уровня гонадотропинов и, соответственно, эстрогенов, что может вызвать «опухолевую вспышку». В дальнейшем в течение 2–3 нед уровень циркулирующих эстрогенов постепенно снижается до менопаузального [15, 16].

На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие аналоги ГнРГ: трипторелин 3,75 мг, гозерелин 3,6 мг, бусерелин 3,75 мг, лейпрорелин 3,75 мг, которые рекомендуется вводить 1 раз в 4 нед.

Основным преимуществом данного метода ОС является обратимость: при прекращении введения аналогов ГнРГ функция яичников восстанавливается. Обратимость ОС представляет особый интерес при лечении больных ранним РМЖ, имеющих перспективу деторождения и желающих сохранить фертильность. Восстановление функции яичников по окончании адъювантной ГТ важно и с точки зрения профилактики долгосрочных побочных эффектов ранней менопаузы (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания).

Ряд авторов указывают на необходимость мониторинга уровня эстрадиола на фоне лекарственной ОС аналогами ГнРГ каждые 3–6 мес терапии данными препаратами, поскольку имеются наблюдения, когда у больных (чаще у женщин молодого возраста) после снижения уровня эстрадиола до менопаузального на фоне терапии аналогами ГнРГ и ингибиторами ароматазы через несколько месяцев уровень эстрадиола возвращался к нормальному [17].

ОС может наступить вследствие системной цитотоксической химиотерапии (ХТ), однако у каждой конкретной пациентки достижение ОС в этой ситуации непредсказуемо. Степень токсического воздействия химиопрепаратов на яичники зависит от препарата и его дозы, а также от возраста пациентки. Наиболее часто к возникновению аменореи приводит использование алкилирующих препаратов. В среднем у 40 % женщин в возрасте до 40 лет и у 90 % женщин старше 40 лет после цитотоксической ХТ по поводу РМЖ наступает стойкая необратимая менопауза [18]. Поскольку ОС, наступившая вследствие цитотоксической ХТ, может носить обратимый характер, необходимы контроль уровней эстрадиола и ФСГ в динамике или надежное подавление функции яичников в том случае, если планируется назначение эндокринных препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе. Следует подчеркнуть также, что при использовании методов ОС, допускающих возможность неполного подавления функции яичников или обратимый характер воздействия, аменорея не является симптомом, достаточным для констатации стойкой менопаузы, диагноз которой должен быть подтвержден определением уровней ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови [19].

#### **Овариальная супрессия в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы**

Адъювантная ГТ показана всем больным РМЖ при выявлении гормоноположительного статуса опухоли независимо от стадии, возраста пациентки и функции яичников [19]. Тамоксифен является наиболее часто назначаемым препаратом для адъювантной ГТ. Тамоксифен – селективный модулятор РЭ. По сути, он является первым таргетным препаратом в лечении РМЖ. Благодаря своему механизму действия тамоксифен может применяться независимо от менопаузального статуса пациенток. Эффективность тамоксифена в качестве препарата адъювантной ГТ была продемонстрирована в крупных метаанализах. В метаанализе 55 клинических исследований было показано, что прием тамоксифена на протяжении 5 лет у женщин моложе 50 лет приводит к снижению относительного риска (ОР) рецидива болезни на 45 % и к снижению ОР смерти на 32 % [20].

В кооперированном исследовании IBCSGT13-93 прием тамоксифена снижал ОР рецидива на 41 % [21].

Важнейшим вопросом адъювантной ГТ является целесообразность ОС у молодых пациенток. В метаанализе 16 исследований Early Breast Cancer Overview Group была продемонстрирована высокая эффективность адъювантной ОС в сочетании с тамоксифеном у больных РМЖ моложе 40 лет [22]. Полученные данные о преимуществе адъювантной ГТ ингибиторами ароматазы по сравнению с тамоксифеном у пациенток в менопаузе [23] потребовали изучения ингибиторов ароматазы в сочетании с ОС у молодых пациенток. Результаты 2 крупных исследований SOFT и TEXT изменили взгляды медицинского сообщества на роль лекарственной ОС в адъювантной терапии РМЖ, были внесены изменения в клинические рекомендации ASCO, ESMO, NCCN [24].

В исследовании SOFT ( $n = 3066$ ) у пациенток в пременопаузе сравнивали 3 режима адъювантной ГТ длительностью по 5 лет: тамоксифен, тамоксифен + ОС и эксеместан + ОС. В исследование включали пациенток, получивших радикальное хирургическое лечение, с сохраненной функцией яичников, в том числе после завершения адъювантной ХТ. ОС достигалась введением трипторелина каждые 28 дней, но разрешалась хирургическая и лучевая кастрация [25]. В исследовании TEXT ( $n = 2674$ ) проводили прямое сравнение 2 режимов адъювантной ГТ длительностью по 5 лет: тамоксифен + ОС и эксеместан + ОС. Для достижения ОС использовали только трипторелин. Адъювантная ХТ в исследовании TEXT проводилась после рандомизации пациенток на фоне ОС [26]. Известно, что эффективность адъювантных режимов лекарственной терапии демонстрируется при достаточно длительных периодах наблюдения. Именно поэтому с очень большим интересом были встречены результаты 8-летнего наблюдения в исследовании SOFT. Эти результаты были доложены на SABCS-2017 (The San Antonio Breast Cancer Symposium 2017). Через 8 лет наблюдения было выявлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе больных, получавших тамоксифен + ОС, по сравнению с группой больных, получавших один тамоксифен: 83,2 % против 78,9 % соответственно. Увеличение 8-летней БРВ составило 4,3 %, отмечено снижение ОР рецидива на 24 % независимо от проведения ХТ [27]. Для анализа значения ОС пациентки были разделены на подгруппы низкого, промежуточного и высокого риска на основании возраста пациенток, статуса лимфатических узлов (меньше или больше 4 вовлеченных лимфатических узлов), степени злокачественности опухоли. У пациенток, получавших адъювантную терапию (группа высокого риска рецидива), польза от добавления ОС к тамоксифену была выше, чем в группе низкого риска: 5,2 % против 3,2 % соответственно. Восемилетняя БРВ оказалась максимальной в группе эксеместан + ОС и составила 85,9 %, снижение ОР

рецидива – 35 %. При оценке общей выживаемости было показано, что в группе тамоксифен + ОС общая выживаемость составила 93,3 % против 91,5 % в группе тамоксифена ( $p < 0,05$ ), это соответствовало снижению ОР смерти на 33 %. В подгруппе пациенток после ХТ снижение ОР смерти составило 41 %. Объединенный анализ исследований SOFT и TEXT при 8-летнем наблюдении продемонстрировал достоверное различие БРВ в группах эксеместан + ОС и тамоксифен + ОС: 86,8 % против 82,8 % соответственно ( $p = 0,0006$ ), снижение ОР рецидива – 23 %. Различия в общей выживаемости выявлены не были. Нежелательные явления в группах различались, так, в группе пациенток, получавших эксеместан + ОС, чаще развивались остеопороз (15 % против 7 %) и переломы (1,6 % против 1 %), а в группе больных, получавших тамоксифен + ОС, чаще встречались тромбозы (2,3 % против 1,2 %), приливы III степени (12 % против 10 %) и рак эндометрия (9 случаев против 4) [28]. Исследователи констатировали, что 23 % пациенток в группе тамоксифен + ОС и 21 % пациенток в группе эксеместан + ОС досрочно прекратили терапию трипторелином. Прием эксеместана закончили досрочно 28 % больных [29, 30]. На основании данных исследований SOFT и TEXT был предложен следующий алгоритм выбора адъювантной ГТ больным гормоночувствительным РМЖ в пременопаузе (см. рисунок) [31].

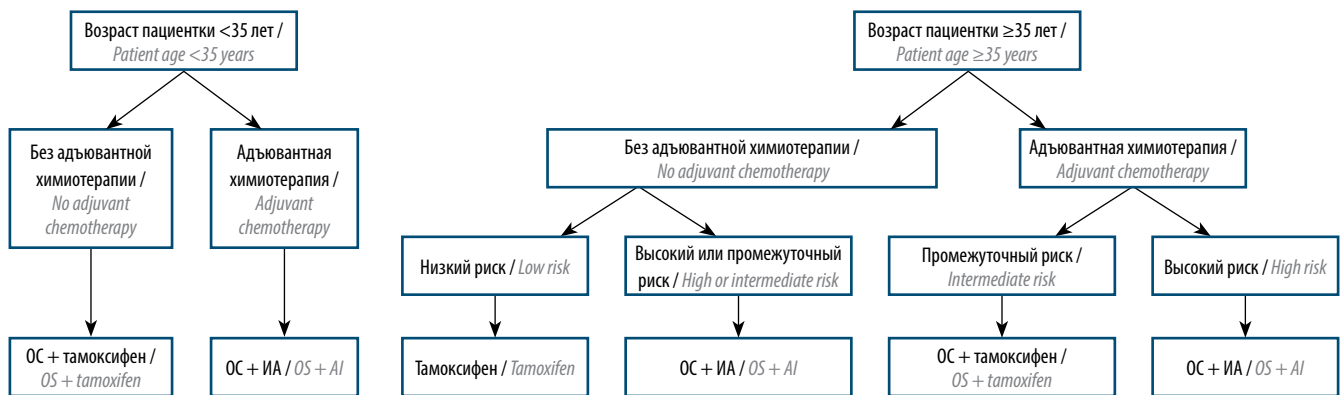
### Овариальная супрессия как способ сохранения фертильности

Влияние ХТ на яичники изучалось в ряде исследований. Основными вопросами для изучения являлись риск восстановления функции яичников после наступления менопаузы на фоне адъювантной ХТ и сохранение фертильности пациенток. В исследовании DATA ( $n = 329$ ), включавшем больных РМЖ с установленной аменореей в результате проведения ХТ, было

показано, что у 12 % больных в течение 30 мес произошло восстановление функции яичников после назначения им анастрозола, причем средний возраст 5,1 % пациенток с восстановившейся функцией яичников на момент начала терапии анастрозолом составлял более 50 лет [32]. Настороженное отношение к аменорее, наступившей на фоне адъювантной ХТ, оправдано прежде всего при назначении адъювантной ГТ ингибиторами ароматазы, поскольку менопауза является обязательным условием для их применения. Определение уровней эстрогенов и ФСГ позволяет подтвердить наличие менопаузы у данных пациенток [19].

Улучшение отдаленных результатов лечения РМЖ, изменение отношения к данной патологии как в медицинском сообществе, так и обществе в целом привели к изменению отношения к сохранению фертильности пациенток с РМЖ. Желание женщины иметь ребенка после радикального лечения РМЖ в настоящее время воспринимается как обычная ситуация. В международных рекомендациях по сохранению фертильности у женщин со злокачественными образованиями режимы противоопухолевой терапии разделяют по степени риска развития бесплодия. Наиболее часто применяемый в адъювантной ХТ режим АС × 4 цикла + таксаны является режимом промежуточного риска (40–60 %) наступления необратимой аменореи (табл. 1) [30].

Кроме того, в данных рекомендациях была определена роль ОС с применением аналогов ГнРГ для сохранения фертильности. Применение аналогов ГнРГ было признано «надежной стратегией для сохранения функции яичников и фертильности, по крайней мере у больных РМЖ, с учетом наличия новых данных, касающихся безопасности и эффективности данного метода (уровень достоверности высокий – IA)» [30]. На Конгрессе в Сан-Антонио были представлены данные метаанализа 5 крупных рандомизированных



Алгоритм адъювантной гормональной терапии у больных раком молочной железы в пременопаузе. ОС – овариальная супрессия, ИА – ингибиторы ароматазы [31]

Algorithm of adjuvant hormone therapy in premenopausal women with breast cancer. OS – ovarian suppression, AI – aromatase inhibitors [31]



Таблица 1. Риск развития бесплодия, связанный с приемом противоопухолевых препаратов [30]

Table 1. Risk of infertility associated with the use of anticancer drugs [30]

Степень риска Risk grade	Тип противоопухолевого лечения (у женщин) Type of anticancer therapy (in women)
<p>Высокий риск (&gt;60 % риск развития необратимой аменореи у женщин, длительная азооспермия у мужчин) High risk (&gt;60 % risk of irreversible amenorrhea in women, long-term azoospermia in men)</p>	<p>Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела Hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide/radiotherapy to the whole body Дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники External beam radiotherapy affecting the areas of the ovaries CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин в возрасте ≥40 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged ≥40 years</p>
<p>Промежуточный риск (40–60 % риск необратимой аменореи у женщин, вероятность азооспермии у мужчин, особенно при применении других стерилизующих агентов) Intermediate risk (40–60 % risk of irreversible amenorrhea in women, probability of azoospermia in men, especially when using other sterilizing agents)</p>	<p>BEACOPP CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин в возрасте 30–39 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged 30–39 years AC × 4 цикла у женщин в возрасте ≥40 лет AC × 4 cycles in women aged ≥40 years AC или EC × 4 цикла + таксаны AC or EC × 4 cycles + taxanes</p>
<p>Низкий риск (&lt;20 % риск необратимой аменореи у женщин, только временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, особенно при отсутствии применения других стерилизующих агентов) Low risk (&lt;20 % risk of irreversible amenorrhea in women, only temporary reduction of sperm count in men, especially in the absence of other sterilizing agents)</p>	<p>ABVD у женщин в возрасте ≥32 лет ABVD in women aged ≥32 years CHOP × 4–6 циклов CHOP × 4–6 cycles CVP AML-терапия (антрациклины/цитарабин) AML-therapy (anthracyclines/cytarabine) ALL-терапия (многокомпонентная) ALL-therapy (multicomponent) CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≤30 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged ≤30 years AC × 4 цикла у женщин в возрасте ≤40 лет AC × 4 cycles in women aged ≤40 years</p>
<p>Очень низкий риск или отсутствие риска (риск необратимой аменореи у женщин, временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, но возможны аддитивные эффекты) Very low risk or no risk (risk of irreversible amenorrhea in women, temporary reduction of sperm count in men; however, additive effects are possible)</p>	<p>ABVD у женщин в возрасте ≤32 лет ABVD in women aged ≤32 years Метотрексат Methotrexate 5-фторурацил 5-fluorouracil Винкристин Vincristine Тамоксифен Tamoxifen</p>
<p>Степень риска неизвестна (риск необратимой аменореи у женщин, влияние на продукцию сперматозоидов у мужчин) Unknown risk (risk of irreversible amenorrhea in women, impact on sperm production in men)</p>	<p>Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб и т. д.) Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab etc.) Ингибиторы тирозинкиназ (эрлотиниб, иматиниб и т. д.) Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib etc.)</p>

исследований по применению трипторелина во время проведения адъювантной ХТ у больных операбельным РМЖ. Частота преждевременной недостаточности яичников была значимо ниже в группе больных, получавших трипторелин: 14,1 % против 30,9 % в группе только ХТ (ОР 0,38; 95 % доверительный интервал 0,26–0,57;  $p < 0,001$ ). Число спонтанных беременностей было выше: 10,3 % против 5,5 % (ОР 1,83; 95 % доверительный интервал 1,06–3,15;  $p = 0,03$ ) (табл. 2) [31].

### Заключение

ОС при терапии РМЖ может достигаться как необратимыми методами (билатеральная овариэктомия, лучевая терапия), так и обратимыми — путем назначения аналогов ГнРГ (медикаментозная ОС).

Медикаментозная ОС с помощью введения аналогов ГнРГ не всегда обладает 100 % эффективностью. Для контроля менопаузального уровня гормонов необходимо определять уровень эстрадиола каждые 2–3 мес терапии.

**Таблица 2.** Частота наступления беременности в группах пациенток, получавших химиотерапию + аналог гонадотропин-рилизинг-гормона или только химиотерапию (группа контроля) [31]

**Table 2.** Frequency of pregnancy in patients receiving chemotherapy + gonadotropin-releasing hormone analogue or chemotherapy only (control group) [31]

Показатель Parameter	Группа химиотерапии + аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 37) Group of chemotherapy + gonadotropin-releasing hormone analogue (n = 37)	Группа контроля (n = 20) Control group (n = 20)
Возраст (лет), n (%): Age (years), n (%):		
≤40	37 (100)	20 (100)
≥41	0	0
Статус рецепторов эстрогенов, n (%): Estrogen receptor status, n (%):		
положительный positive	6 (16,2)	2 (10,0)
отрицательный negative	31 (83,8)	18 (90,0)

У пациенток с операбельным ранним гормоно-положительным РМЖ добавление ОС аналогами ГнРГ к режиму адьювантной ГТ тамоксифеном или эксеместаном эффективнее, чем монотерапия тамоксифеном. Режим ОС + эксеместан дает преи-

мущество по БРВ по сравнению с режимом ОС + тамоксифен.

Для сохранения фертильности больным РМЖ при проведении адьювантной ХТ показано назначение аналогов ГнРГ на весь период ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2014;64(1):52–62. PMID: 24114568. DOI: 10.3322/caac.21203.
- Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 38–43. [Chissov V.I., Daryalova S.L. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 38–43. (In Russ.)].
- Beatson G. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment of illustrative cases. Trans Med Chir Soc Edinb 1896;15:153–79. PMID: 29584099.
- KNCCN Clinical Practice Guidelines: breast cancer. Version 2.2016. Available at: <https://www.nccn.org>.
- Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2). Breast 2014;23(5): 489–502. PMID: 25244983. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009.
- Conte C.C., Nemoto T., Rosner D., Dao T.L. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. Cancer 1989;64(1):150–3. PMID: 2731111.
- Oriana S., Bohm S., Baeli A. et al. Clinical response and survival according to estrogen receptor levels after bilateral ovariectomy in advanced breast cancer. Eur J Surg Oncol 1989;15(1):39–42. PMID: 2917664.
- Petru E., Pickel H., Heydarfadai M. et al. Non-genital cancers metastatic to ovary. Gynecol Oncol 1992;44(1):83–6. PMID: 1730431.
- Mazur M.T., Hsueh S., Gersell D.J. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. Cancer 1984;53(9):1978–84. PMID: 6322966.
- Le Bouedec G., de Latour M., Levrel O., Dauplat J. Tumeurs de Krukenberg d'origine mammaire. Press Med 1997;26:454–8.
- Arora R.S., Patel S.M., Sinha V. Nongenital cancers metastatic to the ovary: our experience. GCSMC J Med Sci 2015;4(2):102–7.
- Clarke M.J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. BMJ 1998; 317(7167):1246–8. PMID: 9794874.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996;348(9036):1189–96. PMID: 8898035.
- Lees A.W., Giuffre C., Burns P.E. et al. Oophorectomy versus radiation ablation of ovarian function in patients with metastatic carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1980;151(6):721–4. PMID: 7444722.
- Limonta P., Montagnani M.M., Moretti R.M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(4):709–20. PMID: 11281820. DOI: 10.1517/13543784.10.4.709.
- Harvey H.A., Lipton A., Max D.T. et al. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1985;3(8):1068–72. PMID: 3926958. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.8.1068.
- Papakonstantinou A., Foukakis T., Rodriguez-Wallberg K.A., Bergh J. Is estradiol monitoring necessary in women receiving ovarian suppression for breast cancer? J Clin Oncol 2016;34(14):1573–9. PMID: 26951320. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3493.
- Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14(5):1718–29. PMID: 8622093. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.5.1718.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной

- железы. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 2):97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for invasive breast cancer chemotherapy. Malignant tumors 2016;4 (special issue 2):97–122. (In Russ.)].
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67. PMID: 9605801.
  21. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M., Gelbert S. et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1332–41. PMID: 16505417. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0783.
  22. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J., Ambrosine 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(9574):1711–23. PMID: 17512856. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)660778–8.
  23. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal woman with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131–9. PMID: 12090977.
  24. CG ESMO 2015, CG ASCO 2016, CG NCCN 2014.
  25. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436–46. PMID: 25495490. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
  26. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;37192:107–18. PMID: 24881463. DOI: 10.1056/NEJMoa1404037.
  27. Fleming G., Francis P.A., Lang I. et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the SOFT trial. *SABCS-2017. Abstr. GS4–03*.
  28. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F. 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. *SABCS-2017. Abstr. GS4–02*.
  29. Lambertini M., Viglietti G., de Azambuja E. Controversies in oncology: which adjuvant endocrine therapy is to be given to premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer? *ESMO OPEN* 2018;3: e000350. DOI: 10.1136/esmoopen-2018–000350.
  30. Lambertini M. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine* 2016;14:1. PMID: 26728489. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7.
  31. Lambertini M. Pooled analysis of five randomized trial investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *SABCS-2017. Abstr. GS4–01*.
  32. Van Hellemond I.E.G., Vriens I.J.H., Peer P.G.M. et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). PMID: 29546343. DOI: 10.1093/jnci/djx074.

#### Вклад авторов

И.А. Королева, М.В. Копп: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, article writing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Статья поступила:** 30.05.2018. **Принята к публикации:** 28.06.2018.

**Article received:** 30.05.2018. **Accepted for publication:** 28.06.2018.