

Индивидуальный подход к выбору варианта адъювантной гормональной терапии у пациенток с ранним раком молочной железы

Е.М. Слонимская, А.В. Дорошенко, П.В. Казанцева, Н.А. Тарабановская, Р.Ю. Вернадский
НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Елена Михайловна Слонимская slonimskaya@rambler.ru

Адъювантная гормональная терапия является общепринятым стандартом лечения для женщин с гормоноположительным операбельным раком молочной железы. В последние годы у пациенток с сохраненной менструальной функцией подход к ее проведению претерпел значительные изменения. Это связано с тем, что стали доступны новые данные клинических исследований, подтверждающие преимущество добавления овариальной супрессии к тамоксифену или при использовании ее комбинации с ингибиторами ароматазы. Индивидуальный подход к выбору адекватного объема адъювантной гормонотерапии у пациенток с раком молочной железы, находящихся в пременопаузальном периоде, должен осуществляться исходя из категорий риска развития рецидива заболевания, ожидаемой эффективности лечения и профиля безопасности препаратов.

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

Для цитирования: Слонимская Е.М., Дорошенко А.В., Казанцева П.В. и др. Индивидуальный подход к выбору варианта адъювантной гормональной терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):48–54

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-48-54

Individual approach to choosing an appropriate regimen of adjuvant hormone therapy in patients with early-stage breast cancer

Е.М. Slonimskaya, A.V. Doroshenko, P.V. Kazantseva, N.A. Tarabanovskaya, R. Yu. Vernadsky
Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;
5 Kooperativniy per., Tomsk 634050, Russia

Adjuvant hormone therapy is considered the gold standard of therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. The approach to adjuvant hormone therapy in premenopausal patients has changed significantly in recent years. This change was caused by clinical trials, which have confirmed the advantage of adding ovarian suppression to tamoxifen or aromatase inhibitors monotherapy. Individual approach to choosing an appropriate regimen of adjuvant hormone therapy in premenopausal patients with breast cancer should be based on the assessment of risks for relapse, expected effectiveness of treatment and evaluation of drug safety.

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

For citation: Slonimskaya E.M., Doroshenko A.V., Kazantseva P.V. et al. Individual approach to choosing an appropriate regimen of adjuvant hormone therapy in patients with early-stage breast cancer. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(3):48–54.

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2015 г. зарегистрировано 66 366 новых случаев, что составляет 20,8 % всех больных с опухолевой патологией [1]. Известно, что пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–80 лет, однако доля женщин с сохраненным репродуктивным статусом также значительна и составляет около 20 % [2]. Принято считать, что у молодых женщин с впервые установленным диагнозом

РМЖ реализуются, как правило, наиболее агрессивные биологические подтипы заболевания — трижды негативные, нередко ассоциированные с наличием мутации гена *BRCA*, *HER2*-положительные опухоли — по сравнению с пациентками более старшего возраста. Тем не менее, согласно данным статистики, чаще у таких пациенток диагностируются люминальные, эстроген-и/или прогестерон-рецептор-положительные опухоли (*ER*⁺, *PR*⁺), нередко характеризующиеся высокой

степенью злокачественности, значительной местной распространенностью, в том числе с поражением регионарных лимфатических узлов [3]. Адъювантная гормонотерапия (АГТ) должна быть обязательным компонентом лечения данной категории больных. Молодой возраст, в свою очередь, считается неблагоприятным фактором в отношении более высокого риска развития как местных рецидивов опухоли, так и отдаленных метастазов, что определяет целесообразность назначения адъювантной химиотерапии (АХТ) [4].

Таким образом, выбор адекватного варианта эндокринотерапии имеет решающее значение, особенно у пациенток в пременопаузе.

Долгое время основным препаратом для гормонотерапии являлся селективный модулятор рецепторов эстрогена — тамоксифен, который и до сих пор остается «золотым стандартом» в качестве АГТ у женщин с сохраненной менструальной функцией [5, 6]. При этом какого-либо однозначного представления о роли и месте овариальной супрессии (ОС) у пациенток в пременопаузе не было. Этому вопросу в прошлом было посвящено много работ, однако в большинстве из них не разграничивался вклад ОС, возникавшей как осложнение самой химиотерапии, которую получали большинство пациенток. Поэтому во всех рекомендациях по АГТ женщин в пременопаузе значилось «... ± ОС», что отражало отсутствие четкого понимания роли ОС в этой ситуации [7].

ОС направлена на подавление функции яичников, которые у женщин с сохраненным менструальным циклом являются основным источником эстрогенов, одним из 3 доступных методов: хирургическим (овариэктомия), лучевым либо лекарственным. Первые 2 из перечисленных вариантов приводят к необратимому выключению функции яичников, 3-й — лекарственный, при котором используются агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), вызывает обратимое подавление функции яичников. Лекарственная ОС может осуществляться с помощью следующих аГнРГ: трипторелин 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней; гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней; бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней; лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Следует иметь в виду, что данный метод не всегда в полной мере обеспечивает выключение функции яичников, и для подтверждения оптимального уровня ОС требуется мониторинг уровня эстрадиола в сыворотке крови пациенток каждые 3–6 мес, поскольку определение активности фолликулостимулирующего гормона во время приема аГнРГ неинформативно [8].

За последние несколько лет значительным образом изменился подход к проведению АГТ у женщин с сохраненной менструальной функцией. Это связано с тем, что стали доступны новые данные о роли ОС в дополнение к тамоксифену или при ее комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА). Стало очевидно,

что выбор оптимальной лечебной тактики далеко не всегда оказывается простым и однозначным [9].

В исследованиях INT-0142 (E-3193) и Supression of Ovarian Function Trial (SOFT) представлены данные по эффективности ОС, проводимой на фоне приема тамоксифена. В исследование INT-0142 были включены 345 пациенток с операбельным гормоноположительным РМЖ и сохраненным менструальным статусом [10]. Более 95 % из них были моложе 50 лет и имели низкий риск развития рецидива заболевания: размеры опухоли не превышали 3 см в диаметре, без метастатического поражения лимфатических узлов (N0). АХТ не проводилась. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала только тамоксифен в течение 5 лет, а во 2-й дополнительно проводилась ОС различными способами (хирургическая абляция, лучевая или медикаментозная терапия с использованием аГнРГ — депо гозерелина 3,6 мг, лейпрорелина ацетат 3,75 мг). Медиана наблюдения составила 9,9 года. По данным исследования, в анализируемых группах достоверных различий как по показателям 5-летней выживаемости без признаков рецидива заболевания, так и общей выживаемости (ОВ) не выявлено: они составили 87,9 % vs 89,7 % ($p = 0,62$) и 95,2 % vs 97,6 % ($p = 0,67$) соответственно. Но при этом нежелательные явления практически в 2 раза чаще наблюдались у пациенток, которые получали комбинацию тамоксифена и ОС (22,4 % vs 12,3 %; $p = 0,04$). В группе больных, которым проводилась ОС, отмечались более выраженные проявления менопаузальных симптомов, снижение либидо и качества жизни в целом.

В исследовании SOFT [11, 12] 3066 пациенток с подтвержденным пременопаузальным статусом были рандомизированы на 3 группы терапии: монотерапия тамоксифеном ($n = 1021$), тамоксифен в комбинации с ОС ($n = 1024$) либо ИА эксеместан с ОС ($n = 1021$) на протяжении 5 лет. Подавление функции яичников осуществлялось одним из 3 методов: двусторонняя оvariэктомия, облучение яичников или посредством применения аГнРГ трипторелина в дозе 3,75 мг. Одна из задач исследования SOFT предполагала оценку эффективности добавления ОС к тамоксифену по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Были проанализированы результаты лечения 2045 больных, средний возраст которых составил 40 лет, при этом у 47 % пациенток размеры опухоли превышали 2 см в диаметре, а у 57 % диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы. Более чем у 1/3 больных определялась высокая степень злокачественности опухоли (G_3) и в 18 % наблюдений был подтвержден HER2-положительный статус новообразования. В связи с наличием у большинства пациенток факторов высокого риска рецидива заболевания, согласно критериям St Gallen 2007 г. (см. таблицу), 53 % из них была проведена АХТ [13]. По результатам 8-летнего

Критерии риска для больных раком молочной железы. Рекомендации St Gallen (2007)

Risk categories for patients with breast cancer. Recommendations of St Gallen (2007)

Риск Risk	Характеристика пациентов Patient characteristics
Низкий Low	Нет метастазов в лимфатических узлах (N0) и соблюдены все следующие условия: No lymph node metastases (N0) and all of the following features: возраст ≥ 35 лет, и age ≥ 35 years, and pT ≤ 2 см, и pT ≤ 2 cm, and G1, и G1, and отсутствие обширной лимфоваскулярной инвазии и экспрессия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, и HER2/neu ⁻ no extensive lymphovascular invasion and no expression of estrogen and/or progesterone receptors, and HER2/neu ⁻
Средний Intermediate	Нет метастазов в лимфатических узлах (N0), но имеет место по меньшей мере одно из следующих условий: No lymph node metastases (N0) and at least one of the following features: возраст < 35 лет, age < 35 years, pT > 2 см, или pT > 2 cm, or G2–3, или G2–3, or обширная лимфоваскулярная инвазия, или extensive lymphovascular invasion, or отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, или no expression of estrogen and/or progesterone receptors, or HER2/neu ⁺ , or метастазы в лимфатических узлах (1–3 вовлеченных лимфатических узла), и lymph node metastases (1–3 positive lymph nodes), and экспрессия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, и HER2/neu ⁻ expression of estrogen and/or progesterone receptors, and HER2/neu ⁻
Высокий High	Метастазы в лимфатических узлах — N1 (1–3 вовлеченных лимфатических узла) и отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона или HER2/neu ⁺ N1 lymph node metastases (1–3 positive lymph nodes) and no expression of estrogen and/or progesterone receptors or HER2/neu ⁺ Метастазы в лимфатических узлах — N2–3 (4 или более вовлеченных лимфатических узлов) N2–3 lymph node metastases (more than 4 positive lymph nodes)

периода наблюдения было отмечено достоверно значимое увеличение показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) при добавлении ОС к терапии тамоксифеном: 83,2 % vs 78,9 % (отношение рисков (ОР) 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,93; $p = 0,009$) независимо от проведения АХТ [14]. У больных, получавших АХТ, преимущество добавления ОС было более выражено: показатель 8-летней БРВ составил 76,7 % в группе тамоксифена + ОС и 71,1 % у пациенток, принимавших только тамоксифен ($\Delta = 5,3$ %), а среди больных группы низкого риска эти показатели имели меньшие различия: 90,6 % vs 87,4 % соответственно ($\Delta = 3,2$ %).

Что касается ОВ, то добавление ОС к тамоксифену также ассоциировалось с увеличением показателей в общей группе: 93,4 % vs 91,5 % (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,92), но у больных, которые получали системную химиотерапию, оно было более выраженным: 89,4 % vs 85,1 % соответственно (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,84) ($\Delta = 4,3$ %). Еще более значимое

преимущество эффективности добавления ОС было показано у пациенток моложе 35 лет.

При выборе адекватного режима гормонотерапии также следует учитывать возможные нежелательные явления, которые имеют место при добавлении ОС к терапии тамоксифеном (приливы, снижение либидо, сухость влагалища, нарушение сна и ряд других симптомов).

Это особенно важно в период первых 2 лет терапии, в течение которых происходит адаптация к симптомам, связанным со снижением уровня эстрогенов, и в равной степени относится как к пациентам, получавшим химиотерапию до начала ОС, так и к больным без таковой [15].

По данным исследования SOFT, специфические нежелательные явления III–IV степени выраженности наблюдались у 32 % пациенток, получавших комбинацию тамоксифена с ОС, и у 25 % — получавших монотерапию тамоксифеном. Такая ситуация привела к тому, что от проведения дальнейшего лечения отказались 22 и 19 % пациенток соответственно [12].

В целом результаты 2 представленных исследований свидетельствуют о том, что добавление ОС к тамоксифену у больных с низким риском развития рецидива заболевания не имеет значимых преимуществ. Для данной категории пациенток в качестве стандарта лечения следует выбрать АГТ тамоксифеном в режиме монотерапии.

Для пременопаузальных больных, страдающих РМЖ с высоким риском прогрессирования заболевания и являющихся кандидатами на проведение системной химиотерапии в нео- или адъювантном режиме, ОС является обязательной лечебной опцией, поскольку позволяет добиться лучших отдаленных результатов, и потому внесена практически во все ведущие международные клинические рекомендации по лечению гормонозависимого РМЖ у пациенток с сохраненной менструальной функцией [16–18].

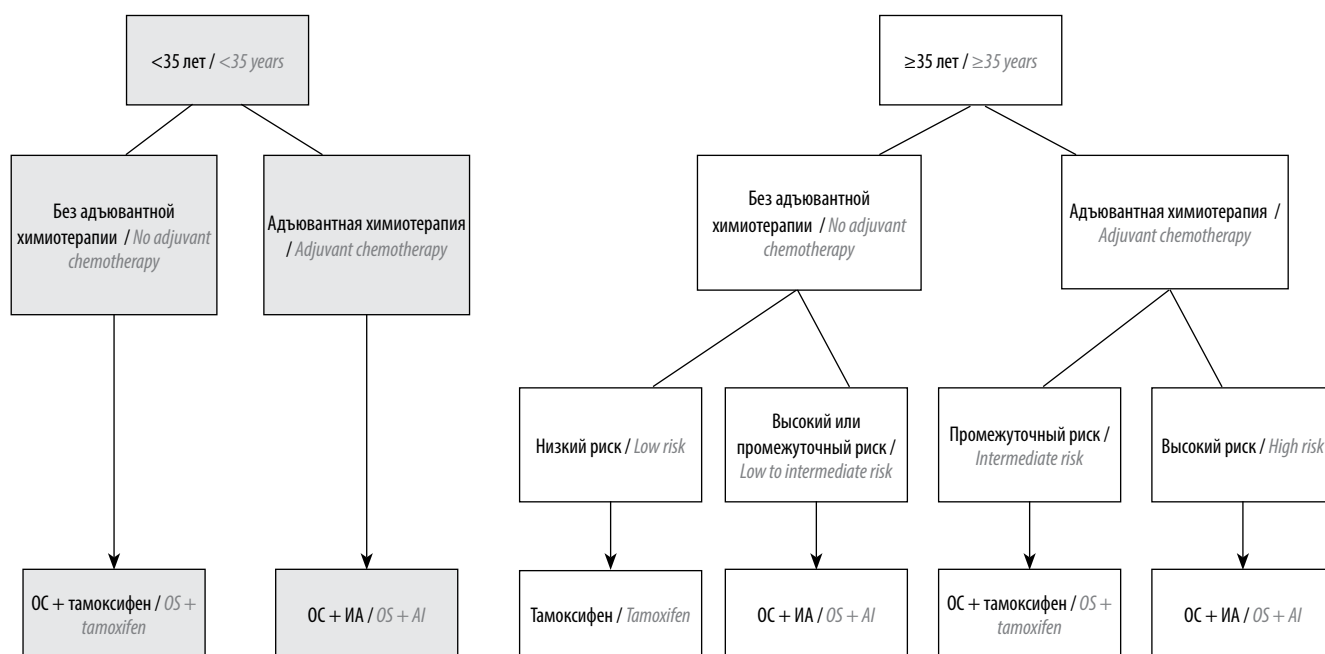
Основным спорным моментом остается выбор препарата, который может и должен сочетаться с ОС: тамоксифен или ИА? Следует отметить, что комбинация ИА + ОС также рассматривается в качестве полноправного варианта лечения и отражена в актуальных клинических рекомендациях [16–18]. Важен выбор препарата-партнера для ОС, но какого-либо однозначного решения этого вопроса до настоящего времени нет.

Интерес представляют данные, опубликованные по результатам исследования Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 12 (ABCSG-12) trial [19]. В него были включены 1803 пациентки с операбельным РМЖ в пременопаузе с низким риском развития рецидива заболевания. АХТ больным не проводилась, 5 % получали неоадъювантную химиотерапию. Пациентки были рандомизированы в зависимости от используемого препарата-партнера для ОС, которая проводилась гозерелином в дозе 3,6 мг каждые 28 дней. В 1-ю группу вошли пациентки, получавшие тамоксифен 20 мг ежедневно ± золендроновая кислота (4 мг внутривенно (в/в) каждые 6 мес) а во 2-ю — анастрозол ± золендроновая кислота (4 мг в/в каждые 6 мес). При медиане наблюдения 94,4 мес значимых различий по показателям выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (БРВ) между группами не выявлено (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,88–1,45; Сох Р = 0,335), в то время как показатели ОВ были значимо хуже в группе пациентов, получавших анастрозол (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,28–3,13; Сох Р = 0,002). Важно отметить, что в данном исследовании длительность АГТ составляла 3 года и около половины больных получали терапию бисфосфонатами. Тем не менее полученные результаты позволили сделать вывод о том, что у пациенток с низким риском развития рецидива заболевания назначение ИА нецелесообразно, поскольку оно как минимум не улучшает бессобытийную выживаемость, но при этом значимо ухудшает ОВ.

В связи с этим особый интерес представляют данные, полученные при объединенном анализе исследований SOFT и Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT) [20]. Пациентки были рандомизированы, после чего часть из них получала ОС в комбинации с тамоксифеном ($n = 2344$), а другая — ОС в комбинации с ИА эксеместаном ($n = 2346$). При этом 57 % больных проводилась АХТ, поскольку исходно они имели высокий риск прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 9 лет было показано значимое улучшение показателей БРВ в группе больных, получающих комбинацию ОС с ИА: 86,8 % vs 82,8 % по сравнению с группой ОС с тамоксифеном (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,90) независимо от возраста пациенток, хотя большая достоверность отмечена в возрастной группе до 50 лет. Данные объединенного анализа еще раз подтвердили более значимый выигрыш от назначения ОС с ИА у пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания, которые получали АХТ. Различий в показателях ОВ не получено, они составили 93,4 % в группе ОС с ИА и 93,3 % в группе комбинации ОС с тамоксифеном (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,19–1,22).

Очевидно, что выбор адекватного метода АГТ для каждой конкретной пациентки представляется очень непростой задачей. Определенный вариант ее решения предложили итальянские исследователи М.М. Regan и соавт., которые провели сложный математический анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса [21]. Такой подход позволил авторам оценить ожидаемую эффективность лечения в зависимости от основных клинико-морфологических параметров (возраста, размеров новообразования, поражения лимфатических узлов, степени злокачественности, уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67) и определить совокупный показатель риска прогрессирования заболевания, который оценивался в процентном отношении (от 1 до 15 %). Было показано, что наибольшая выгода от назначения комбинации ОС с ИА наблюдалась у пациенток с высоким (10–15 %) риском прогрессирования РМЖ, которые получали АХТ, а также у больных, которым системная химиотерапия не проводилась, но исходно они имели более высокие показатели риска. Преимущество назначения ИА в комбинации с ОС по сравнению с тамоксифеном и ОС было не столь выраженным у женщин, которые получали АХТ, но имели промежуточный риск рецидива (не более 10 %). Минимальная выгода от назначения комбинации ИА с ОС наблюдалась у пациенток с низким риском рецидива (<5 %).

С представленных позиций значительный интерес вызывает алгоритм, предложенный М. Lambertini (см. рисунок) [22, 23]. Он позволяет персонализированно подойти к назначению АГТ у пациенток с РМЖ



Алгоритм адъювантной гормональной терапии у больных раком молочной железы в пременопаузе (по M. Lambertini). ОС — овариальная супрессия; ИА — ингибитор ароматазы

Algorithm of adjuvant hormone therapy in premenopausal women with breast cancer (M. Lambertini). OS — ovarian suppression; AI — aromatase inhibitor

в пременопаузе с учетом прежде всего категории риска развития рецидива заболевания и ожидаемой эффективности лечения.

Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о том, что у пациенток с операбельным РМЖ и сохраненной менструальной функцией индивидуальный подход к выбору объема АГТ прежде всего определяется категорией риска прогрессирования заболевания [24]. Высокий риск свидетельствует о целесообразности проведения гормонотерапии в объеме ОС с ИА в течение 5 лет. При промежуточном риске следует предпочесть проведение ОС с тамоксифеном, при минимальном риске прогрессирования заболевания можно рассмотреть возможность применения только тамоксифена без ОС. При этом необходимо помнить, что, принимая решение о вы-

боре препарата-партнера для ОС в пользу ИА или тамоксифена, следует учитывать не только индивидуальный риск развития рецидива и ожидаемую выгоду от планируемого лечения, но и профиль токсичности. Частые приливы, выраженное потоотделение более характерны для приема тамоксифена, тогда как сухость влагалища, снижение либидо, остеопороз, боль в костях и суставах чаще ассоциированы с приемом ИА. Очевидно, что выраженность нежелательных явлений может существенным образом оказывать влияние на качество жизни пациентки, комплаентность и сроки проведения терапии [25]. Это особенно важно для молодых женщин, поскольку неудовлетворительное качество жизни, а также проблемы с фертильностью нередко являются причиной отказа от лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2017. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Eds.: A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. (In Russ.)].
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, D. Miller, K. Bishop, C.L. Kosary, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich, A. Mariotto, D.R. Lewis, H.S. Chen, E.J. Feuer, K.A. Cronin (eds). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
3. Lambertini M., Pinto A.C., Ameye L. et al. The prognostic performance of adjuvant! Online and Nottingham prognostic index in young breast cancer patients. Br J Cancer 2016;115:1471–8.
4. Partridge A.H., Hughes M.E., Warner E.T. et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. J Clin Oncol 2016;34:3308–14.

5. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi7–vi23.
6. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. 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;32:2255–69.
7. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З., Тюляндин С.А. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. *Практическая онкология* 2017;18(3):256–64. [Stenina M.B., Frolova M.A., Kupchan D.Z., Tylyandin S.A. Changes in neoadjuvant and adjuvant treatment for breast cancer over the last 5 years. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2017;18(3):256–64. (In Russ.)].
8. 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.
9. Lambertini M., Poggio F., Vaglica M. et al. News on the medical treatment of young women with early-stage HER2-negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1643–55.
10. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. 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;32:3948–58.
11. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
12. Fleming G., Francis P.A., Láng I. et al. Abstract GS4-03: 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. *Cancer Res* 2018;78:GS4–03.
13. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44.
14. Saha P., Regan M.M., Pagani O. et al. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials. *J Clin Oncol* 2017;35:3113–22.
15. Ribí K., Luo W., Bernhard J. et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1601–10.
16. 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.
17. Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A.H. et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017;35:203–17.
18. Curigliano G., Burstein H.J., P Winer E. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
19. Gnani M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313–20.
20. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F. 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:GS4–02.
21. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O. 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;34:2221–31.
22. 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.*
23. 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.
24. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2016;4(Спецвыпуск 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.)].
25. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015;24:201–7.

Вклад авторов

Е.М. Слонимская: разработка дизайна статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи;

П.В. Казанцева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

А.В. Дорошенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Н.А. Тарабановская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Р.Ю. Вернадский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Е.М. Slonimskaya: developing the article's design, analysis of literature data, article writing;

А.В. Doroshenko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

Р.В. Kazantseva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

Н.А. Tarabanovskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

Р.Ю. Vernadsky: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.М. Слонимская / E.M. Slonimskaya: orcid.org/0000-0003-4382-5697

П.В. Казанцева / P.V. Kazantseva: orcid.org/0000-0002-2953-0350

А. В. Дорошенко / A. V. Doroshenko: orcid.org/0000-0001-8846-9636
Н. А. Тарабановская / N. A. Tarabanovskaya: orcid.org/0000-0003-1630-4466

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.