

Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы)

Д.Н. Кравченко, А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.А. Никитина, Н.Д. Хакуринова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Николаевич Кравченко juramento@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, что влияет на его особенности. Несмотря на современные методы диагностики и комплексного лечения, применяемые у молодых пациенток, показатели выживаемости в этой возрастной группе ниже, что связано с биологическими и морфологическими особенностями РМЖ в молодом возрасте. Постепенно накапливаются данные, согласно которым возраст может являться независимым фактором, ухудшающим прогноз. Для больных РМЖ моложе 40 лет до сих пор неоднозначными остаются различные аспекты гормонотерапии: пролонгирование приема тамоксифена, назначение ингибиторов ароматазы, выключение функции яичников, влияние аменореи, индуцированной адъювантной химиотерапией, на прогноз. Вопрос адекватной, персонализированной адъювантной гормонотерапии РМЖ является комплексным и гетерогенным, что диктует необходимость проведения дальнейших международных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, молодой возраст, гормонотерапия, химиотерапия, овариальная супрессия

Для цитирования: Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И. и др. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(3):55–63.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-55-63

Breast cancer in young patients. Peculiarities of prognosis and adjuvant hormone therapy (a literature review)

D.N. Kravchenko, A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, E.A. Nikitina, N.D. Hakurinova
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Breast cancer (BC) keeps being the most predominant malignant disease in women. In recent years, a trend towards “rejuvenescence” of the disease has been observed that affects its features. Despite modern methods of diagnosis and complex treatment used in young patients, survival in this age group are inferior that’s associated with biological and morphological peculiarities of BC in young age. Gradually are being collected data according to what age might be an independent factor exacerbating prognosis. For BC patients younger 40 years, various aspects of hormone therapy remain ambiguous: prolonged tamoxifen use, aromatase inhibitors prescription, ovarian function suppression, a role of chemotherapy-induced amenorrhea on prognosis. The issue of appropriate, personalized adjuvant hormone therapy of BC is complex and heterogenous that requires a necessity to further conduct international randomized trials.

Key words: breast cancer, young age, hormone therapy, chemotherapy, ovarian suppression

For citation: Kravchenko D.N., Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I. et al. Breast cancer in young patients. Peculiarities of prognosis and adjuvant hormone therapy (a literature review). Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(3):55–63.

Эпидемиология

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения [1], причем в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости [2]. За последние 20 лет заболеваемость РМЖ в России

выросла на 64 % [3]. Распространенность РМЖ в Российской Федерации с 2005 по 2015 г. выросла в 1,43 раза – с 297 до 426,4 случая на 100 тыс. населения [4]. В 2009 г. в России зарегистрированы 54 315 новых больных РМЖ, по сравнению с 2004 г. прирост составил 10,3 %, а в 2010 г. – занял 1-е место [5]. В структуре онкологической заболеваемости женского населения

России эта патология занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 40–85 лет и 2-е — в возрастной группе 15–39 лет (после рака шейки матки). Максимальная доля РМЖ (29,2 %) приходится на возрастную группу 40–54 года [6]. Встречаемость РМЖ увеличивается с возрастом [7, 8]. Но при этом тенденция к «омоложению» РМЖ стала заметна в последние 20 лет, когда фактору молодого возраста и связанным с ним особенностям заболевания онкологи стали уделять пристальное внимание [9–11].

РМЖ является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью у женщин репродуктивного возраста [12]. Так, по данным S. Samphao и соавт. (2009), в США 5,5 % случаев РМЖ диагностируют у женщин моложе 40 лет [13]. По мнению H.L. Chen и соавт., распространенность этого заболевания в странах Азии (в частности, в Китае) также возрастает, что обуславливает проведение в последние 5–6 лет большого числа научных исследований по изучению РМЖ у молодых женщин [14].

В современной литературе под молодым возрастом понимают возраст до 40–45 лет [15]. Примерно у 7 % женщин РМЖ диагностируется в возрасте до 40 лет.

Определенные факторы риска, клинические исходы, опухолевая биология подвигли ряд авторов выделить отдельную категорию больных молодых женщин в возрасте до 35 лет, составляющую так называемую группу очень молодых (*very young women*) [16]. Заболеваемость РМЖ в этой группе составляет 2,6–7,5 % [17].

Интересен тот факт, что заболеваемость РМЖ у женщин молодого возраста зависит от расы [18]. В возрасте до 35 лет РМЖ чаще встречается у женщин европеоидной расы, чем у африканок, в то время как у афроамериканок РМЖ в молодом возрасте встречается в 2 раза чаще [19]. В этой группе чаще, чем у женщин европеоидной расы, наблюдаются гормоно-нечувствительные опухоли (тройной негативный фенотип).

Прогноз рака молочной железы у больных молодого возраста

Несмотря на современные методы диагностики и комплексного лечения, применяемые у молодых пациенток, показатели выживаемости в этой возрастной группе ниже [20–22]. Это объясняется 2 основными факторами: у таких пациенток чаще встречаются неблагоприятные морфологические черты опухоли [23, 24], рассматриваемые нами ниже, но даже при наличии благоприятных черт заболевания, таких как гормоночувствительность, риск рецидивирования все равно выше [25]. Общая выживаемость у пациенток в возрасте до 40 лет ниже, чем у женщин 40–50 лет, это согласуется с данными исследования, в ходе которого выяснилось, что риск рецидива снижается на 4 %

за каждый прожитый год [15]. Прогноз ухудшается еще и в том случае, когда не проводится адъювантное лечение. Также показано, что в случае рецепторположительных опухолей 5-летняя общая выживаемость женщин до 35 лет (так называемых очень молодых) составляет 81,5 %, а женщин 35–50 лет — 89,4 % [26].

Показательны данные 2008 г. из исследования С.К. Anders: при изучении биологических и генетических особенностей 411 больных РМЖ в зависимости от возраста было выявлено, что показатели выживаемости ниже у больных моложе 40 лет. Различия становятся значимыми через 12 мес наблюдения, а на 60-м месяце показатели выживаемости составили 48 % у больных моложе 40 лет и 67 % — у более старших пациенток. У больных этой группы также снижена экспрессия эстрогеновых рецепторов (но чаще — гиперэкспрессия онкогена HER2/neu), чаще поражаются аксиллярные лимфатические узлы [21].

В исследовании международной группы IBCSG 2011 [15] пришли к выводу, что в группе пациенток до 35 лет частота рецидивирования и смерти была выше, чем в группе более старших пременопаузальных рецепторотрицательных пациенток: у первых 10-летняя выживаемость составила 35 %, у вторых — 47 %. Т. е. у пациенток с рецепторотрицательными опухолями факт молодого возраста не приводил к ухудшению прогноза.

Интересными представляются данные H. Azim и соавт. (2012) [27], которые показали достоверное снижение показателей прогноза у больных молодого возраста в зависимости от биологического подтипа РМЖ. Пациентки с фенотипами «люминальный А/В» имели четкую связь худшего прогноза с возрастом менее 40 лет: в случае фенотипа «люминальный А» различие проявилось на 36-м месяце наблюдения, когда показатели общей выживаемости составили 79 % у больных моложе 40 лет и 94 % — у более старших; на 60-м месяце наблюдения отмечена выживаемость 71 % у больных моложе 40 лет и 82 % — у более старших. В случае фенотипа «люминальный В» различие проявилось на 15-м месяце наблюдения: показатели выживаемости составили 78 % у больных моложе 40 лет и 91 % — у более старших; на 60-м месяце наблюдения — 53 и 62 % соответственно. В то же время различия в выживаемости нивелировались и возраст не влиял на прогноз в группе с HER2-положительным и тройным негативным фенотипами.

По данным A. Mathew и соавт. (2005), показатели выживаемости ниже у больных моложе 40 лет: на 120-м месяце наблюдения общая выживаемость у больных моложе 40 лет составила 36 %, у более старших — 44 %. Особенно заметны различия в выживаемости при пораженных лимфатических узлах и с увеличением стадии заболевания (10-летняя выживаемость у больных моложе 40 лет составила 25 %, у более старших — 46 %) [28].

Сходные данные получены и в исследовании N.S. El Saghir и соавт. (2006): когорта из 1320 больных была разделена на 3 группы в зависимости от возраста (моложе 35 лет, 35–50 лет и старше 50 лет). Худший прогноз был отмечен у больных моложе 35 лет (показатели выживаемости становятся значимыми с 24-го месяца наблюдения, на 60-м месяце выживаемость у больных моложе 35 лет составила 63 %, у больных 35–50 лет – 81 %, у более старших – 80 %), несмотря на более выраженную экспрессию гормональных рецепторов и большее число курсов адъювантной химиотерапии (ХТ), а также назначение тамоксифена [23].

Заинтересованность китайских ученых в изучении «молодого рака» подвигает их к проведению метаанализов с привлечением большого числа наблюдений. Так, группа исследователей в 2016 г., оценив прогноз заболевания на примере более чем 133 тыс. случаев, показала, что РМЖ в молодом возрасте протекает более агрессивно, отмечается снижение показателей выживаемости: различие в показателях стало значимым с 30-го месяца наблюдения, у больных моложе 40 лет 5-летняя выживаемость составила 81 %, у более старших – 89 % [14].

Таким образом, все большее число авторов отмечают, что возраст является независимым прогностическим фактором, ухудшающим прогноз [29]. Продолжаются поиски как биологических, так и генетических факторов, специфичных исключительно для молодых пациенток.

Роль гормонотерапии в комплексном лечении рака молочной железы у молодых больных

Гормонотерапия (ГТ) тамоксифеном является стандартным компонентом адъювантной системной терапии у пациенток с рецепторположительными опухолями вне зависимости от показателя поражения лимфатических узлов [15]. Еще в 1995 г. группа EBCTCG показала, что тамоксифен эффективен и у пременопаузальных пациенток [30].

В исследовании группы The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group ABCSG-12 trial (2011) [15] рандомизировали пременопаузальных женщин с гормоночувствительным РМЖ, получавших овариальную супрессию (ОС) (гозерелин в течение 3 лет) в комбинации с тамоксифеном или анастрозолом. Также пациентки были рандомизированы по получению внутривенно золедроновой кислоты 2 раза в год. Не было отмечено значительных различий в исходе в отношении приема препаратов. При среднем сроке наблюдения в 4 года у более 90 % участниц не было рецидивов и/или отдаленных метастазов, что указывает на то, что комбинированная ГТ без ХТ у тщательно отобранных пременопаузальных пациенток с гормоночувствительными опухолями может быть эффективным методом лечения. На молодых

пациенток эти данные экстраполировать нельзя наверняка, поскольку в данном исследовании лишь 18 % пациенток были моложе 40 лет.

В 2011 г. R. Torrisi и соавт. опубликовали интересный анализ результатов использования комбинации ингибиторов ароматазы (ИА) и агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) одновременно с проведением ХТ [31]. Хотя такая схема может быть противоречивой (ведь тамоксифен не применяется одновременно с ХТ), в данном исследовании привлекательной представлялась более качественная эстрогеновая блокада при помощи ИА и агонистов ЛГРГ, так как при использовании комбинации тамоксифена и агонистов ЛГРГ эстрогеновая блокада оказывается неполной. В группе пациенток, получивших ХТ, летрозол и агонист ЛГРГ, был выше гистологически подтвержденный патологический ответ, снижен уровень Ki-67 и на 54 % уменьшился риск рецидивирования. В группе больных, получивших только ХТ, гистологически подтвержденный патологический ответ был слабее.

В настоящий момент 5 лет адъювантного приема тамоксифена – стандартная продолжительность ГТ у пременопаузальных женщин [32]. В 2000 г. метаанализ той же научной группы показал, что назначение тамоксифена на 5 лет снижает частоту появления рецидива в 2 раза, а смертность – на 31 % [14]. По данным EBCTCG, 5-летний прием тамоксифена куда эффективнее 1–2-летнего в отношении снижения частоты рецидивирования и смертности. Тамоксифен обладает определенной овариальной токсичностью [12], так как влияет на гипоталамо-овариальную обратную связь за счет своей селективной эстрогеновой модуляции эстрогеновых рецепторов, что в конечном итоге ведет к увеличению частоты наступления индуцированной менопаузы на фоне приема тамоксифена. В то время как 5-летний прием тамоксифена – стандартный компонент адъювантного лечения пременопаузальных больных РМЖ, оптимальная продолжительность адъювантной ГТ у очень молодых женщин остается невыясненной [15].

В отличие от рецепторотрицательных форм РМЖ, рецепторположительные опухоли имеют тенденцию к позднему рецидивированию, что диктует необходимость изучения пролонгированного приема тамоксифена [33].

В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter), изучавшем более длительную адъювантную терапию тамоксифеном, отмечено снижение частоты рецидивов на фоне 10-летнего приема тамоксифена против 5-летнего, но без влияния на смертность [34].

В исследовании aTTOM (adjuvant Tamoxifen To Offer More) (2013) [35] подобным образом рандомизировали пациенток на дополнительные 5 лет тамоксифена

или прекращение его приема после минимум 4-летней терапии им в адъювантном режиме. Результаты этого исследования не противоречат данным ATLAS [34], однако в исследовании aTTOM у 20 % пациенток статус гормональных рецепторов был неизвестен, поэтому эффективность удлиненного приема тамоксифена может быть искажена [36]. Иное снижение эффективности было отмечено R. C. Jankowitz и соавт. [34]: соблюдение больными врачебных рекомендаций снижается с 80 % (5–6 лет наблюдения) до 60 % (10 лет).

Говоря о пролонгированном приеме тамоксифена, нельзя не забывать и о возможном увеличении риска рака эндометрия [3].

Предполагается, что пролонгированный прием тамоксифена может продемонстрировать «клиническую выгоду» у пациенток с пораженными метастатическими лимфатическими узлами [35, 37].

Удлиненный прием тамоксифена также заставляет задуматься о возможности наступления у пациентки беременности — это ставит вопрос о безопасности временного прекращения ГТ ради зачатия [33]. От 30 до 40 % молодых женщин хотят сократить рекомендуемый срок терапии, чтобы зачать и родить ребенка. Такой лечебный подход может использоваться в избранных случаях — у пациенток с низким риском рецидива или в более старшем возрасте. В настоящее время ведется исследование POSITIVE (с 2014 г.) по изучению временного прерывания ГТ для возможности наступления беременности у молодых больных с рецепторположительным РМЖ. После 18–30 мес ГТ выполняется перерыв сроком на 2 года для реализации пациенткой детородной функции, родов и лактации в течение 1 года, а далее ГТ возобновляется и длится 5–10 лет.

На сегодняшний день огромный интерес представляет возможность применения ИА в адъювантной ГТ у пременопаузальных больных. Есть мнение, что пременопаузальным до начала лечения пациенткам и ставшим постменопаузальными после адъювантной ХТ рационально назначать ИА. Эффективность такого подхода до конца не определена, так как менопауза, индуцированная ХТ, у очень молодых женщин, как правило, обратима: уровень эстрадиола может вновь достичь пременопаузальных значений, даже если менструации отсутствуют. Тамоксифен может привести к нечастым менструациям или пролонгированной аменорее у женщин, остающихся биохимически пременопаузальными. Пролонгированная аменорея на фоне приема тамоксифена может привести к ложному выводу о якобы постменопаузальной пациентке, если не выполнен анализ крови на уровень эстрадиола. Таким образом, ИА могут быть назначены пременопаузальным пациенткам лишь в контексте клинических исследований [38]. С другой стороны, накапливаются данные, свидетельствующие

об эффективности ИА при естественно инактивированных яичниках. Выдвинута гипотеза [39] о том, что ИА не только снижают концентрацию эстрогенов, но и потенцируют эффект ингибирования фолликулостимулирующего гормона, инициированный агонистами ЛГРГ, и данные ретроспективного исследования подтверждают это наблюдение. К тому же комбинация агонистов ЛГРГ и ИА показала минимальную специфичную токсичность.

Группа ученых во главе с F. Torino (2014) сообщила об особой важности выключения функции яичников для возможности проведения терапии ИА [12], ведь при сохраненной овариальной функции ИА снизят концентрацию эстрадиола, но по закону обратной связи это увеличит концентрацию ЛГРГ, что, в свою очередь, приведет к стимуляции роста фолликулов и ароматазной активности и, естественно, к увеличению концентрации эстрогенов — это сведет на нет все предшествующее лечение и добавит болевой синдром, вызванный овариальной гиперстимуляцией, и повышенный риск незапланированной беременности. Таким образом, определение менопаузального статуса перед назначением ИА необходимо.

В любом случае считается, что пациентки с гормоночувствительным РМЖ в возрасте до 40 лет должны получать ИА не в монорежиме, а на фоне ОС и в комбинации с тамоксифеном [40].

Интересное мнение высказано относительно влияния ИА на восстановление овариальной функции после ХТ [41]: эти препараты восстанавливают овариальную функцию в 27 % случаев у женщин в возрасте до 40 лет по сравнению с 0–11 % у более старших пациенток.

Проведен совместный анализ исследований TEXT и SOFT [33]: 4690 пациенток рандомизированы по назначению тамоксифена или эксеместана + агонист ЛГРГ в течение 5 лет. У 40 % больных диагностирован статус N⁺, 50 % пациенток получили адъювантную ХТ. Безрецидивная выживаемость была ниже на 28 % в группе больных, получивших эксеместан, по сравнению с тамоксифеном, при этом отсутствовало различие в общей выживаемости.

В последнее время результаты исследований TEXT и SOFT рассматриваются с нового ракурса — с точки зрения влияния массы тела на эффективность ИА [33], это диктует возможность коррекции ГТ при ожирении.

Влияние овариальной супрессии (аблации) на прогноз у молодых больных раком молочной железы

Еще в 1896 г. шотландский врач Джордж Битсон доложил о 3 случаях регрессии опухоли после овариэктомии у пациенток, страдавших РМЖ [42]. Было особо подчеркнута, что именно молодые больные имеют более высокую скорость клеточной пролиферации, приводящей к быстрому фатальному исходу, и именно

у них большую роль в лечении играет удаление яичников. Спустя 50 лет ученые из Christie Hospital [30], выполнив облучение яичников по радикальной программе, также пришли к выводу о том, что депривация эстрогенов положительно сказывается на излечении РМЖ. Однако впоследствии выяснилось, что чувствительность к такого рода эндокринным манипуляциям характерна лишь для опухолей, экспрессирующих гормональные рецепторы [43].

Овариальная абляция достигается хирургическим путем – билатеральной овариэктомией – или лучевым способом – иррадиацией соответствующего поля. ОС достигается благодаря использованию агонистов ЛГРГ. Эффективность хирургического, лучевого и медикаментозного методов практически идентична [44]. Говоря о лучевой кастрации, необходимо отметить, что по материалам рекомендаций St. Gallen 2007 г. этот метод более не используется.

Основное различие хирургического и медикаментозного методов ликвидации функции яичников заключается в обратимости [45]. Агонисты ЛГРГ разрывают гипоталамо-гипофизарно-яичниковую связь и снижают количество рецепторов ЛГРГ на поверхности клеток гипофиза. После инъекции агонистов ЛГРГ – гозерелина, трипторелина или леупролида – уровни сывороточного эстрогена и гонадотропина падают до постменопаузальных [42]. Такая эстрогенная депривация оказывает терапевтический эффект. Молодым пациенткам необходимо помнить, что на фоне приема агонистов ЛГРГ возможно назначение противозачаточных негормональных средств, так как агонисты ЛГРГ не всегда приводят к адекватной аменорее [38]. В этом случае желательна овариэктомия [46]. В целом на сегодняшний день овариэктомия не рекомендуется в рутинной практике [34].

Несмотря на, казалось бы, доказанную эффективность этого мероприятия непосредственно у молодых пациенток, среди ученых до сих пор нет единых ответов на следующие вопросы: в каком возрасте необходимо добавлять ОС, как оценить полноту и эффективность подавления функции яичников, с какого возраста больным в перименопаузе возможно не проводить ОС? Эти сомнения основаны на ряде исследований.

Положительный эффект ОС показан отнюдь не во всех исследованиях: при комбинациях агонистов ЛГРГ с ХТ [47] или тамоксифеном [48] выживаемость не была улучшена. С другой стороны, во многих исследованиях положительный прогностический эффект ятрогенной аменореи привел к необходимости выяснения влияния ОС на прогноз РМЖ у больных молодого возраста.

Так, обзор EBCSG в 2011 г. показал, что ОС является эффективной адъювантной терапией для больных РМЖ в возрасте до 50 лет и значительно

уменьшает риск рецидива и смерти [15]. Но у пациенток в возрасте до 40 лет, получивших адъювантную ХТ, польза от использования ОС была куда ниже. Большинство женщин старше 40 лет и некоторые – до 40, получившие адъювантную ХТ, становятся постменопаузальными и вряд ли получают дополнительную пользу от ОС. С другой стороны, данная работа включала ряд пациенток с неизвестным гормональным статусом, что может привести к недооценке роли ОС. Не удалось четко определить возрастную категорию больных, которым ОС показана в обязательном порядке.

По данным S. Wu и соавт. (2013) [39], ОС оправдана именно у женщин моложе 40 лет. Авторы утверждают, что после проведения ХТ овариальная функция может восстановиться примерно у 50 % пациенток, что может привести к прогрессированию заболевания; у женщин же старше 40 лет после проведения ХТ вероятность наступления менопаузы составляет около 80 %, поэтому таким пациенткам ОС не показана.

Роль добавления ОС к адъювантной ХТ изучена в исследовании EOCG Intergroup Trial 0101 (2011) у пременопаузальных рецепторположительных пациенток с метастазами в лимфатических узлах [15]. Женщины были рандомизированы по получению лишь адъювантной ХТ (по схеме CAF), CAF + гозерелин (CAF-Z) и CAF + гозерелин + тамоксифен (CAF-ZT). В группе CAF-ZT была выше 9-летняя безрецидивная выживаемость (68 %), но по сравнению с группой CAF (57 %) она не увеличилась значительно в группе CAF-Z (60 %), т.е. при добавлении одного лишь гозерелина.

В исследовании J. Zhou и соавт. (2014) агонисты ЛГРГ в сочетании с тамоксифеном значительно продлили безрецидивную выживаемость у пременопаузальных женщин, у которых по окончании ХТ не развилась аменорея [49]. Эти данные согласуются с таковыми метаанализа Группы по изучению раннего РМЖ (2007) [50] и крупного исследования ZIPP (2006) [51].

В ретроспективном исследовании 2013 г. [39] 40 пременопаузальных пациенток с гормоночувствительным РМЖ получали агонист ЛГРГ и тамоксифен (по достижении менопаузы тамоксифен заменили на ИА), а 40 пременопаузальных пациенток из контрольной группы – лишь тамоксифен. Ученые отметили улучшение выживаемости в группе пациенток, получавших агонист ЛГРГ.

По рекомендациям экспертов на последнем конгрессе по РМЖ в Санкт-Галлене (2015) [52] возраст до 40 лет является показанием к назначению агонистов ЛГРГ, особенно при поражении регионарных лимфатических узлов.

В исследовании H.C. Moore и соавт. (2015) также было отмечено, что использование агонистов ЛГРГ улучшает выживаемость и сохраняет овариальный резерв [53], а в исследованиях PROMISE (2015) и ROEMS

(2014) — что применение агонистов ЛГРГ снижает возникновение аменореи, индуцированной ХТ [33].

Важно отметить, что одним из свойств препаратов для ХТ является овариальная токсичность и, соответственно, менопауза. Таким образом, сами эти препараты могут выступать в роли овариальных супрессоров [42].

Влияние аменореи, индуцированной адъювантной химиотерапией, на прогноз у молодых больных раком молочной железы

Известно, что прогрессивная потеря ооцитов, начинаясь на фетальном этапе и заканчиваясь в менопаузе, является физиологическим процессом [12]. В каждом яичнике новорожденной девочки сосредоточено около 1 млн примордиальных фолликулов [54]. Из-за постоянной атрезии большинство примордиальных фолликулов будут утрачены. По достижении пубертата в каждом яичнике будет находиться около 300–400 тыс. фолликулов. В течение репродуктивного периода жизни примерно 400 из этих фолликулов совулируют, оставшиеся же будут уничтожены путем апоптоза. С увеличением возраста уменьшение числа и качества фолликулов приведет к менопаузе. Последняя менструация может быть определена только ретроспективно — через 12 мес непрерывной аменореи.

Проведение ХТ в фолликулярную фазу цикла увеличивает риск овариальной токсичности [12]. Одним из ожидаемых последствий проведения ХТ является аменорея (или преждевременная овариальная недостаточность), индуцированная ХТ [55]. Аменорея возникает по причине нарушения созревания фолликулов либо истощения примордиальных фолликулов, либо при комбинации этих условий [12]. Алкилирующие агенты, так как не являются циклспецифичными, поражают фолликулы максимально [56]. Среднюю токсичность демонстрируют циклспецифичные препараты для ХТ — 5-фторурацил, метотрексат, винкалалоиды [57]. Еще менее токсичны цисплатин и адриамицин.

При индуцированной ХТ аменореи в яичниках отмечаются гистологические признаки, характерные для старения: редукция фолликулярного пула, фолликулярный апоптоз, преждевременная атрезия, нарушенное кровоснабжение и кортикальный фиброз, что в конечном итоге ведет к атрофии яичников [12].

Степень овариальной дисфункции (олигоменорея, временная аменорея, настоящая менопауза) зависит от объема поражения яичников препаратами для ХТ [12].

С одной стороны, у пременопаузальных пациенток из-за преждевременной аменореи ухудшается качество жизни и может наступить бесплодие [58]. Впрочем, до недавнего времени пациентки, состоящие на учете в онкологическом учреждении, в любом случае

формально были лишены возможности иметь детей после лечения [59].

С другой стороны, у пременопаузальных пациенток с рецепторположительными опухолями прогноз значительно лучше, если ХТ приведет к аменореи, даже если последняя — временная [55]. Так, в исследовании IBCSG у рецепторположительных пациенток с развитием аменореи безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 80 % против 65 % у пациенток без аменореи. Как у западных женщин, так и у азиатских, частота наступления аменореи, ассоциированной с ХТ, в среднем составила примерно 80 % [55].

Вероятность развития аменореи зависит в первую очередь от возраста [60] и режима ХТ (дозы конкретных препаратов [38], кумулятивной дозы, фазы менструального цикла, в течение которой провели лечение [12]).

Менее вероятно развитие аменореи у молодых пациенток и у тех, кто получает ХТ до 3 мес, т.е. у пациенток старше 35 лет риск развития аменореи значительно выше, но не абсолютен. Это согласуется с данными ученых, которые пришли к следующим выводам [12]: у женщин старше 40 лет аменорея, индуцированная ХТ, развивается в 49–100 % случаев, а у женщин моложе 40 лет — в 10–71 %; восстановление менструаций у женщин старше 40 лет отмечается в 11 % случаев, а у более молодых пациенток — в 22–56 %.

Роль таксанов в индуцировании аменореи до сих пор изучается. Если эта группа препаратов добавляется в стандартные режимы, частота развития аменореи увеличивается в большинстве случаев [12]. С другой стороны, аменорея, индуцированная таксанами, не постоянна и длится около года.

J. Petrek и соавт. (2003) включили в свое исследование 146 пациенток в возрасте 20–35 лет, и у 85 % из них менструации восстановились через 6 мес после окончания адъювантной ХТ. Таким образом, худший прогноз у молодых рецепторположительных больных частично может быть объяснен невозможностью достижения аменореи, что приводит к последующей гормональной стимуляции. У более старших перименопаузальных пациенток, у которых после ХТ развивается аменорея, помимо прямого цитотоксического эффекта наблюдается непрямой эндокринный эффект ХТ.

S.M. Swain и соавт. (2010) [61], изучавшие развитие аменореи после проведения ХТ, показали, что у пациенток с аменореей, индуцированной ХТ, общая и безрецидивная выживаемость были значительно лучше, чем у пациенток без таковой [62].

F. Torino и соавт. [12] акцентировали внимание на важности определения наступления менопаузы, так как от этого зависит схема ГТ (например, тамоксифен или ИА, поскольку ИА эффективны лишь по наступлении менопаузы).

Таким образом, особенностям прогноза заболевания у больных молодого возраста, а также особенностям адъювантной ГТ молодых пациенток уделяется особенно пристальное внимание. На сегодняшний день проведенные международные исследования не позволяют однозначно ответить

на целый ряд вопросов и разработать четкие рекомендации. Вопрос адекватной, персонализированной адъювантной ГТ РМЖ является комплексным и гетерогенным, что диктует необходимость проведения дальнейших международных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. PMID: 21351269. DOI: 10.1002/ijc.25516.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(1–2):76–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-76-80. [Aksel' E.M. Statistics of gynecological malignancies. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2009;(1–2):76–80. (In Russ.)].
3. Портной С.М., Шендрикова Т.А. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы длительностью 10 лет: за и против. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):50–3. [Portnoy S.M., Shendrikova T.A. Ten-year adjuvant hormone therapy for breast cancer: pros and cons. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(3–4):50–3. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>. [Situation with cancer care in Russia in 2015. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с. [Malignant tumors in Russia in 2010. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2012. 260 p. (In Russ.)].
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2011 г. Вестник РОНЦ 2011;22(3):57. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2011. *Vestnik RONC = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(3):57. (In Russ.)].
7. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с. [Bershtein L.M. *Oncologic endocrinology. Traditions, current trends, and outlooks*. Saint Petersburg: Nauka, 2004. 340 p. (In Russ.)].
8. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. Вопросы онкологии 1997;43(3):257–62. [Kovalenko I.G., Kolesnik O.S., Bershtein L.M. Catecholestrogens: production, characteristics, and their role in carcinogenesis. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 1997;43(3):257–62. (In Russ.)].
9. Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):20–3. [Avtonomov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancer in women of reproductive age. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2012;(1):20–3. (In Russ.)].
10. DeSantis C., Siegel R., Bandi P., Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61(6):409–18. PMID: 21969133. DOI: 10.3322/caac.20134.
11. Anders C.K., Johnson R., Litton J. et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36:237–49. PMID: 19460581. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
12. Torino F., Barnabei A., De Vecchis L. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(1):27–42. PMID: 23953684. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007.
13. Samphao S., Wheeler A.J., Rafferty E. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009;198(4):538–43. PMID: 19800464. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.010.
14. Chen H.L., Zhou M.Q., Tian W.T. et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: a population-based study using the SEER 18 Database. *PLoS One* 2016;11(10):e0165409. PMID: 27798652. DOI: 10.1371/journal.pone.0165409.
15. Francis P.A. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast* 2011;20(4):297–302. PMID: 21605976. DOI: 10.1016/j.breast.2011.05.002.
16. Freedman R.A., Partridge A.H. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2013;22(Suppl 2):S176–9. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.034.
17. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ 2006;17(3):132. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2004. *Vestnik RONC = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2006;17(3):132. (In Russ.)].
18. Gabriel C.A., Domchek S.M. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):212. DOI: 10.1186/bcr2647.
19. Летагин В.П. Настоящее и будущее анти-HER2-терапии рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;2:41–4. [Letyagin V.P. Present and future of anti-HER2 therapy for breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;2:41–4. (In Russ.)].
20. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическое руководство по клинической маммологии. М., 2004. С. 5–7. [Davydov M.I., Letyagin V.P. *Clinical mammology: practical guideline*. Moscow, 2004. Pp. 5–7. (In Russ.)].
21. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30. PMID: 18612148. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
22. De la Rochefordiere A., Asselain B., Campana F. et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039–43. PMID: 8096955.
23. El Saghir N.S., Seoud M., Khalil M.K. et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:194. PMID: 16857060. DOI: 10.1186/1471-2407-6-194.
24. Bharat A., Aft R.L., Gao F. et al. Patient and tumor characteristics associated with

- increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(3):248–51. PMID: 19330813. DOI: 10.1002/jso.21268.
25. Han W., Kim S.W., Park I.A. et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:82. PMID: 15546499. DOI: 10.1186/1471-2407-4-82.
 26. Gnerlich J.L., Deshpande A.D., Jeffe D.B. et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):341–7. PMID: 19317994. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001.
 27. Azim H.A.Jr., Michiels S., Bedard P.L. et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1341–51. PMID: 22261811. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.
 28. Mathew A., Pandey M., Rajan B. Do younger women with non-metastatic and noninflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World J Surg Oncol* 2004;2:2. PMID: 14736343. DOI: 10.1186/1477-7819-2-2.
 29. Loibl S., Jackisch C., Lederer B. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):377–87. PMID: 26109347. DOI: 10.1007/s10549-015-3479-z.
 30. Bao T., Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):256–9. DOI: 10.1186/bcr1830.
 31. Torrisi R., Bagnardi V., Rotmensz N. et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):431–41. DOI: 10.1007/s10549-010-1340-y.
 32. Ohtani H., Mori-Shiraishi K., Nakajima M. Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis. *Pathol Int* 2015;65(12):644–51. DOI: 10.1111/pin.12355.
 33. Azim H.A.Jr., Davidson N.E., Ruddy K.J. Challenges in treating premenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:23–32. DOI: 10.14694/EDBK_159069.
 34. Jankowitz R.C., McGuire K.P., Davidson N.E. Optimal systemic therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast* 2013;22:S165–70. PMID: 24074781. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.032.
 35. Gray R.G., Rea D., Handley D. et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:18:5.
 36. Al-Mubarak M., Tibau A., Templeton A.J. et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):1–9. PMID: 24586311. DOI: 10.1371/journal.pone.0088238.
 37. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2012;(4):61963–1.
 38. Brennan M., French J., Houssami N. et al. Breast cancer in young women. *Aust Fam Physician* 2005;34(10):851–5. PMID: 16217572.
 39. Wu S., Li Q., Zhu Y. et al. Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28(10):697–702. PMID: 23806020. DOI: 10.1089/cbr.2012.1436.
 40. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736–47. PMID: 21709140. DOI: 10.1093/annonc/mdr304.
 41. Smith I.E., Dowsett M., Yap Y.S. et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2444–7. PMID: 16735701. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3694.
 42. Puhalla S., Bhattacharya S., Davidson N.E. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol* 2012;6(2):222–36. DOI: 10.1016/j.molonc.2012.02.003.
 43. Добровольская Н.Ю., Ввозный Э.К., Бычков Ю.М. Возможности адъювантной эндокринной терапии рака молочной железы (часть 1). Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(3):54–7. [Dobrovol'skaya N.Yu., Vvoznyy E.K., Bychkov Yu.M. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer (part 1). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2008;(3):54–7. (In Russ.)].
 44. Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16(3):994–9. PMID: 9508182. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.994.
 45. Слетина С.Ю., Комаров И.Г., Комов Д.В. и др. Лапароскопические операции на матке и ее придатках у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(2):23–6. [Sletina S.Yu., Komarov I.G., Komov D.V. et al. Laparoscopic surgery on the uterus and its appendages in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2008;(2):23–6. (In Russ.)].
 46. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. 179 с. [Sedov V.M., Strizheletskiy V.V. Complications of laparoscopic surgery and their prevention. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskoe meditsinskoe izdatelstvo, 2002. 179 p. (In Russ.)].
 47. Kaufmann M., Graf E., Jonat W. et al. A randomised trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer – GABG-IV B-93. *Eur J Cancer* 2007;43(16):2351–8. PMID: 17897821. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.012.
 48. Sverrisdottir A., Johansson H., Johansson U. et al. Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(3):755–63. PMID: 21625929. DOI: 10.1007/s10549-011-1593-0.
 49. Zhou J., Wu S.G., Wang J.J. et al. Ovarian ablation using goserelin improves survival of premenopausal patients with stage ii/iii hormone receptor-positive breast cancer without chemotherapy-induced amenorrhoea. *Cancer Res Treat* 2014;47(1):55–63. DOI: 10.4143/crt.2013.165.
 50. 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)60778-8.
 51. Baum M., Hackshaw A., Houghton J. et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42(7):895–904. PMID: 16545560. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.12.013.
 52. Ignatiadis M., Buyse M., Sotiriou C. St Gallen International Expert Consensus

- on the primary therapy of early breast cancer: an invaluable tool for physicians and scientists. *Ann Oncol* 2015;26(8):1519–20. DOI: 10.1093/annonc/mdv259.
53. Moore H.C., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–32. PMID: 25738668. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204.
54. De Vos F.Y., van Laarhoven H.W., Laven J.S. et al. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: a practical guideline. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(2):252–60. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.06.005.
55. Meng K., Tian W., Zhou M. et al. Impact of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function by menstrual history and hormonal levels. *World J Surg Oncol* 2013;11:101. DOI: 10.1186/1477-7819-11-101.
56. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769–79. PMID: 17130515. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.2793.
57. Arriagada R., Le M.G., Spielmann M. et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):389–96. PMID: 15677625. DOI: 10.1093/annonc/mdj085.
58. Киселева М.В., Абакушина Е.В., Цыб А.Ф. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2009; (1–2):108–11. [Kiseleva M.V., Abakushina E.V., Tsyb A.F. Assisted reproductive technologies in preserving reproductive function in cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2009;(1–2):108–11. (In Russ.)].
59. Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Любченко Л.Н., Кампова-Полевая Е.Б. Беременность у женщин, перенесших рак молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2009;(1–2):67–71. [Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I., Lyubchenko L.N., Kampova-Polevaya E.B. Pregnancy after breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2009;(1–2):67–71. (In Russ.)].
60. Breast cancer, fertility preservation and reproduction. Eds.: N. Biglia, F.A. Peccatori. Springer International Publishing, 2015. P. 17.
61. Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E.Jr. et al. Longer therapy, iatrogenic menorrhoea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(22):2053–65. PMID: 20519679. DOI: 10.1056/NEJMoa0909638.
62. Pagani O., O'Neill A., Castiglione M. et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998;34(5):632–40. PMID: 9713266.

Вклад авторов

Д.Н. Кравченко: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Пароконная: научное редактирование;

М.И. Нечушкин: научное редактирование;

Е.А. Никитина: обзор публикаций по теме статьи;

Н.Д. Хакуринова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.N. Kravchenko: article writing;

A.A. Parokonnaya: scientific editing;

M.I. Nechushkin: scientific editing;

E.A. Nikitina: reviewing of publications of the article's theme;

N.D. Hakurinova: reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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