

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Семиглазова Т. Ю., Ульрих Е. А., Семиглазов В. В.,
Алексеева Ю. В., Каспаров Б. С., Бриш Н. А.,
Семенова А. И., Латипова Д. Х., Телетаева Г. М.,
Жабина А. С., Ткаченко Е. В., Семилетова Ю. В.,
Рязанкина А. А., Проценко С. А., Дашян Г. А.,
Протасова А. Э., Филатова Л. В., Рогачев М. В.,
Палтуев Р. М., Криворотько П. В., Урманчеева А. Ф.,
Семиглазов В. Ф., Беляев А. М.**

МЕСТО ОВАРИАЛЬНОЙ СУПРЕССИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Учебное пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2018

УДК:618.19-006.6-08:615.357(07)

ББК:55.6я7

Семиглазова Т. Ю., Ульрих Е. А., Семиглазов В. В., Алексеева Ю. В., Каспаров Б. С., Бриш Н. А., Семенова А. И., Латипова Д. Х., Телетаева Г. М., Жабина А. С., Ткаченко Е. В., Семилетова Ю. В., Рязанкина А. А., Проценко С. А., Дашян Г. А., Протасова А. Э., Филатова Л. В., Рогачев М. В., Палтуев Р. М., Криворотько П. В., Урманчиева А. Ф., Семиглазов В. Ф., Беляев А. М. Место овариальной супрессии при раке молочной железы: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 66 с.

ISBN 978-5-6041252-6-7

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Винокуров Владимир Леонидович, заведующий отделением радиохирургической гинекологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в лечении раннего рака молочной железы (РМЖ) вытеснили радиологический и хирургический методы овариальной супрессии (ОС) яичников из-за меньшего числа побочных эффектов, меньшей вероятности постоянной аменореи и возможности сохранения фертильности.

В учебном пособии подробно обоснована необходимость лекарственной ОС у женщин в пременопаузальном периоде, страдающих РМЖ. Показаны результаты применения аГнРГ с тамоксифеном и ингибиторами ароматазы при гормонотерапии РМЖ, описаны способы профилактики и лечения остеопороза у пациенток, получающих гормональную терапию. Необходимо отметить, что при завершении медикаментозной ОС у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное качество жизни, исчезают симптомы менопаузы, вызванные введением аналогов аГнРГ. Преимущества использования аГнРГ заключаются не только в восстановлении фертильности у молодых пациенток, но и в улучшении ее показателей.

Учебное пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 4 от « 22 » мая 2018 г.

ISBN 978-5-6041252-6-7

© Семиглазова Т.Ю. Коллектив авторов, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
1. Эволюция эндокринотерапии рака молочной железы	8
2. Особенности синтеза эстрогенов в пре- и постменопаузу	10
3. Предикторы овариальной функции	12
4. Методы овариальной супрессии, плюсы и минусы	17
5. Сохранение репродуктивного потенциала у пациенток со злокачественными новообразованиями	19
6. Зависимость частоты наступления аменореи от возраста и режима химиотерапии	20
7. Эффективность овариальной супрессии в адъювантном лечении	24
8. Показана ли овариальная супрессия пременопаузальным больным РМЖ при выявлении BRCA-мутацией?	29
9. Влияние лекарственной овариальной супрессии аГнРГ на качество жизни больных ранним РМЖ	30
10. Особенности обследования и лечения больных РМЖ на фоне беременности	31
11. Особенности обследования больных РМЖ на фоне беременности	32
12. Алгоритм лечения больных РМЖ в зависимости от триместра беременности	33
Заключение	35
Оценочные средства	36
Список рекомендуемой литературы	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ	– аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ	– доверительный интервал
ИА	– ингибиторы ароматазы
ИГХ	– иммуногистохимический метод
ЛГ	– лютеинизирующий гормон стимулирует синтез андрогенов тека-клетками фолликулов яичника
ЛУ	– лимфатические узлы
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
мРМЖ	– метастатический рак молочной железы
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков (RR от англ. «relative risk»)
ОС	– овариальная супрессия
РМЖ	– рак молочной железы
РООМ	– Российское общество онкомаммологов
РЯ	– рак яичников
ФМ	– финальной менструации
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХТ	– химиотерапия
ABVD	– схема химиотерапии «адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин»
АС	– схема химиотерапии «доксорубицин, циклофосфамид»
ALL	– острый лимфобластный лейкоз
AML	– острый миелобластный лейкоз
BEACOPP	– схема химиотерапии «блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон»
CAF	– схема химиотерапии «циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил»
CEF	– схема химиотерапии «циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил»
CHOP	– схема химиотерапии «циклофосфамид, гидроксидонорубицин (доксорубицин), онковин (винкристин), преднизолон»
CMF	– схема химиотерапии «циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил»

CVP – схема химиотерапии «циклофосфамид, винкристин, преднизолон»
ER – рецепторы эстрогенов
ESMO – Европейское Общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
EORTC – Оксфордская группа по изучению раннего РМЖ
FDA – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration)
HMFEC – исследование «The hormonal manipulation 5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamide»
NCCN – всеобщая национальная раковая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
pN+ – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах по патологоанатомической классификации
RUSSCO – Российское общество клинической онкологии
SABCS – Симпозиум по раку молочной железы в Сан-Антонио (San Antonio Breast Cancer Symposium)
TAC – схема химиотерапии «доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид»

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин, занимающее 1-е место среди онкологических заболеваний, а также являющееся второй причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Ежегодно заболеваемость РМЖ растет на 1,2%. Каждый год в мире регистрируют более 1 миллиона новых случаев, по прогнозам ВОЗ к 2020 году число заболевших РМЖ составит 2 миллиона новых случаев. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастной промежуток 60-80 лет, однако 40% больных РМЖ - женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни.

В настоящее время определена роль рецепторов гормонов и их предиктивная и прогностическая ценность. Во многих исследованиях доказано, что при наличии рецепторов к эстрогенам и прогестерону вероятность ответа на гормональную терапию составляет до 70%. Эстрогены взаимодействуют с рецепторами и образуют комплексы, обладающие стимулирующим действием. Разрушение механизма по созданию этих комплексов лежит в основе гормонотерапии. По сути гормонотерапия является, первой таргетной терапией РМЖ, и применяется как на ранних стадиях, так и при диссеминированных формах РМЖ.

Добавление аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с ранним РМЖ к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Необходимо отметить, что после завершения лекарственной овариальной супрессии (ОС) у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное качество жизни, исчезают симптомы менопаузы, вызванные введением аГнРГ. Преимущества использования аГнРГ заключаются в том, что кроме восстановления фертильности у молодых пациенток, также улучшаются ее показатели, в отличие от больных, не получивших дополнительно аГнРГ. Исходя из этого, при рассмотрении вопроса о необходимости овариальной супрессии, следует отдавать предпочтение именно обратимой супрессии функции яичников в лечении пременопаузальных пациенток.

1. Эволюция эндокринологии рака молочной железы

Гормональная терапия является, по сути, первой таргетной терапией рака молочной железы (РМЖ), которая применяется как на ранних стадиях, так и при диссеминированных формах РМЖ. В настоящее время наблюдается возрождение эндокринологии гормоночувствительного метастатического РМЖ. При последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии у больных с гормоночувствительным РМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта.

О роли эстрогенов в патогенезе рака молочной железы начали задумываться давно. Необратимая овариальная супрессия (кастрация) была впервые выполнена хирургом G. Beatson в 1896 году. Эту дату можно считать началом эры гормонотерапии РМЖ. Хирургическая кастрация еще долгое время была единственным методом лечения у больных распространенным РМЖ. Положительный эффект от нее наблюдался почти у каждой третьей больной.

Затем в 1922 году французский врач F. Courmelles выполнил облучение яичников больной РМЖ, которое, однако, оказалось менее эффективным, чем овариэктомия.

В 1953 году С. Huggins выдвинул предположение о том, что надпочечники, наряду с яичниками, являются дополнительным источником стероидных гормонов, в том числе эстрогенов, продолжая продуцировать их с наступлением естественной или искусственной менопаузы. С. Huggins впервые рекомендовал больным РМЖ выполнение двусторонней адреналэктомии после овариэктомии, за что в 1966 году получил Нобелевскую премию. Вслед за ним, также в 50-е годы XX века R. Luft предложил выполнять гипофизэктомию при различных состояниях, включая сахарный диабет и РМЖ.

Развитие медикаментозной гормональной терапии началось в 1939 году, когда ученый P. Ulrich описал положительный опыт применения тестостерона у двух больных РМЖ.

Затем в 1944 году A. Haddow в клиническую практику были впервые внедрены высокие дозы эстрогенов (диэтилстилбестрола). Им описано наблюдение 14 пациенток с метастатическим РМЖ в возрасте от 31 до 80 лет, которые получали в течение нескольких месяцев диэтилстилбестрол.

В 1951 году G. Escher опубликовал данные об эффективности применения прогестинов при распространенном РМЖ. Однако, их

использование ограничивала относительно низкая частота ответа по сравнению с тестостероном и эстрогенами, а применение часто сопровождалось серьезными выраженными локальными реакциями в месте введения препарата.

В 1962 году E. Jensen впервые сообщил о существовании рецепторов к эстрогенам, которые были обнаружены с помощью радиоактивного эстрадиола, а несколько позднее в 1985 году стали определять и рецепторы к прогестерону.

В 70-е годы XX века начинается современный этап гормональной терапии. В 1971 году R. Walpole и M. Cole впервые исследовали эффективность тамоксифена в клинических исследованиях, что позволило внедрить его в клиническую практику. Тамоксифен и по сей день остается «золотым стандартом» гормональной терапии РМЖ. Сообщалось, что эффективность тамоксифена была высокой, но при этом препарат обладал меньшим количеством нежелательных явлений, чем, например, прогестины. Поэтому в 1977 году тамоксифен был утвержден FDA в качестве препарата для лечения мРМЖ.

В 1973 году C. Griffiths впервые применил ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид), как альтернатива адреналэктомии, считавшейся эффективной, но сопровождавшейся большим количеством операционных рисков.

В 1982 году J. Klijn применил аГнРГ вместо хирургической овариэктомии у женщин с метастатическим РМЖ и сохраненной менструальной функцией. Было показано, что добавление овариальной супрессии к терапии тамоксифеном улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

В 1994 году A. Howell представил результаты о первом применении антагониста рецепторов эстрогена у 19 пациенток с мРМЖ, у которых наблюдалась прогрессия при приеме тамоксифена. При этом у 69 % (13 пациентов) наблюдалась стабилизация заболевания или частичный ответ на лечение, что положило начало изучению еще одного класса препаратов в лечении РМЖ.

2. Особенности синтеза эстрогенов в пре- и постменопаузе

Известно, что выбор эндокринной терапии основан на гормональной регуляции синтеза гормонов, осуществляемой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью.

Синтез эстрогенов в пременопаузе происходит преимущественно в яичниках (рис.1).

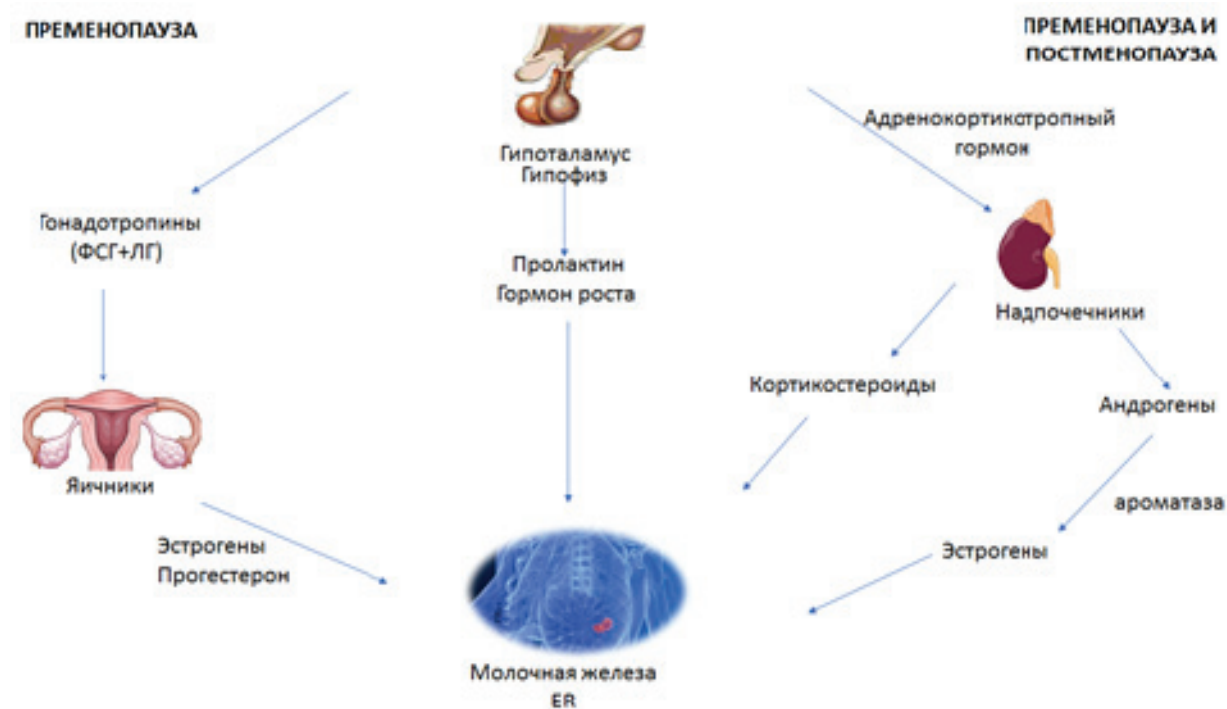


Рис. 1. Синтез эстрогенов в пре- и постменопаузе (Покровский В. М., 2003).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует синтез андрогенов тека-клетками фолликулов яичника, а фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) оказывает влияние на продукцию эстрогенов в клетках гранулезы путем ароматизации андрогенов, образовавшихся в тека-клетках. У женщин в постменопаузе концентрация наименее активного эстрогена – эстрона – в плазме крови становится в 3-4 раза выше, чем активного эстрадиола. Эстрон в постменопаузе образуется в жировой и мышечной ткани из андростендиона, который в большей степени синтезируется надпочечниками, а не яичниками. Таким образом, в пременопаузе основными источниками эстрогенов являются яичники и периферические ткани, а в постменопаузе остаются только

периферические ткани. Это оказывает влияние и на выбор гормональной терапии.

Возрастные изменения в репродуктивной системе в основном определяются процессами, происходящими в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. К концу репродуктивного периода снижение числа гранулезных клеток сопровождается истощением запаса ооцитов, прекращением фолликулогенеза и снижением продукции эстрадиола, что соответствует периоду перехода в менопаузу. В этот период недостаточность фолликулов имеет непостоянный характер, но в результате заканчивается аменореей. После наступления финальной менструации (ФМ) и в период менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (<20 пг/мл) и сопровождается стойким повышением уровня ФСГ.

Содержание половых гормонов в организме женщины обычно коррелирует с возрастом, но не всегда такая закономерность является абсолютной. Например, у женщин в постменопаузе, имеющих индекс массы тела >30 , эстрадиол может быть высоким из-за повышенной ароматазной активности клеток жировой ткани. В то же время у курящих женщин никотин и его метаболит котинин, ингибирующий ароматазу, приводит к снижению уровня эстрадиола.

Одним из факторов, негативно влияющих на определение истинной гормональной активности яичников, является химиотерапия. Прямое цитотоксическое повреждение яичников часто приводит к снижению эстрадиола и, как следствие, повышению уровня ФСГ независимо от возраста женщины. Результатом токсического действия химиотерапии на клетки яичников является овариальная дисфункция, которая клинически проявляется аменореей. Во многих случаях аменорея может быть необратимой и переходить в менопаузу. Однако даже при длительном отсутствии менструального цикла спустя какое-то время после окончания химиотерапии оставшиеся жизнеспособные фолликулы могут выходить из примордиального пула с восстановлением уровня гонадотропинов до пременопаузальных значений и возобновлением менструации.

Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии принято оценивать уровни эстрадиола и ФСГ. Оказалось, что определение уровня этих гормонов в сыворотке крови и анализ полученных результатов в клинической практике – это непростая задача. Чувствительность иммуногистохимического (ИГХ) метода оценки недостаточно высока и час-

тота ложных результатов может достигать 25-40 %. Одним из наиболее современных методов определения уровня биомаркёров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Этот метод обеспечивает практически 100 % специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой подготовки исследуемого биологического материала. К сожалению, не все лаборатории оснащены таким оборудованием, и доступность этой технологии ограничена. Также не существует определенных пограничных количественных значений маркёров репродуктивной системы, которые отражали бы истинное состояние овариальной функции после проведения химиотерапии и позволяли отличить аменорею от менопаузы.

Поэтому при отсутствии точных методов оценки гормональной активности яичников после химиотерапии у женщин в перименопаузе существует необходимость изучения других предикторов состояния овариальной функции.

3. Предикторы овариальной функции

Оценка состояния репродуктивной системы до начала химиотерапии, особенно у пациенток в перименопаузе, имеет важное клиническое значение. В 2001 г. рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop STRAW) разработана система критериев, оценивающих разные возрастные периоды функционирования репродуктивной системы.

Согласно последнему пересмотру в 2011 г. (STRAW+10), жизнь взрослой женщины делится на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т. е. этап перехода в менопаузу, и постменопауза.

Эти три стадии в целом включают семь этапов, при этом нулевой точкой является финальная менструация (рис. 2).

Для характеристики этих этапов учитывают менструальный цикл, биохимические показатели и клинические симптомы. Отсутствие стандартизированных аналитических методов определения количественных значений биомаркёров ограничило их включение в критерии STRAW+10, за исключением уровня ФСГ, определяемого в поздней переходной стадии.

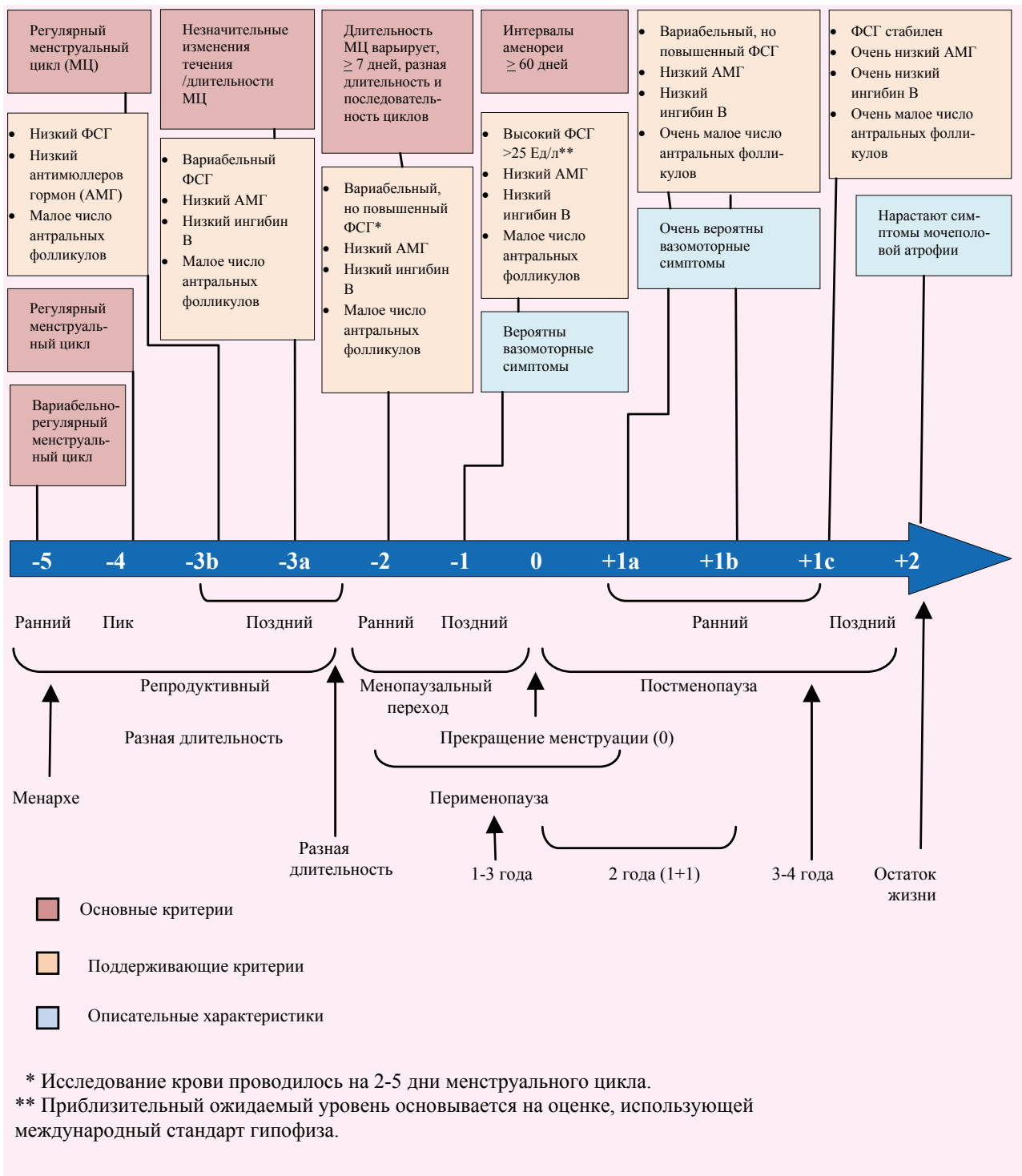


Рис. 2. STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщин.

По статистике, большинство женщин с гормонопозитивным РМЖ находятся в состоянии менопаузального перехода, который характеризуется вариабельностью продолжительности менструальных циклов и колебаниями уровня половых гормонов. Определение

состояния овариальной функции у таких женщин после проведения адъювантной химиотерапии крайне затруднено.

Состояние репродуктивной системы женщины до начала химиотерапии может быть одним из предикторов овариальной функции после химиотерапии.

Особенно важно идентифицировать поздний этап менопаузального перехода (аменорея ≥ 60 дней, вариабельность менструальных циклов и уровня гормонов). Назначение таким женщинам овариальной супрессии нецелесообразно, так как вероятность восстановления овариальной функции яичников после химиотерапии у них очень низка.

Важным предиктором овариальной функции является возраст. Коррелирующий с ним фолликулярный пул предопределяет чувствительность яичников к цитотоксическому повреждению и предрасположенность оставшихся ооцитов к апоптозу.

По данным литературы, риск развития аменореи, индуцированной химиотерапией у женщин моложе 40 лет, варьирует от 0 до 60 %, а в возрасте 40 лет и старше – от 40 до 100 %. Восстановление менструации после химиотерапии чаще наблюдается у женщин более молодого возраста и реже после 40 лет.

В исследовании IBCSGIV проведение наиболее гонадотоксичного адъювантного режима CMF (3-9 циклов) ассоциировалось с развитием аменореи у большинства женщин. Восстановление менструации отмечалось у 43 % пациенток моложе 40 лет и лишь у 9 % в возрасте старше 40 лет.

В другом исследовании NSABPB30 проанализировано 708 больных РМЖ, которым проводилась адъювантная химиотерапия антрациклинами и доцетакселом. Восстановление менструации в течение 24 месяцев после химиотерапии наблюдалось у 45,3 %, 10,9 % и 3,2 % пациенток в возрасте моложе 40 лет, 40-50 и старше 50 лет соответственно.

В проспективном исследовании Jeanne A. Petrek с соавторами оценили овариальную функцию после адъювантной химиотерапии у 595 женщин РМЖ в возрасте от 20 до 45 лет.

В течение года после окончания химиотерапии менструация восстановилась у 87 % пациенток моложе 35 лет и лишь у 28 % в возрасте 40 лет и старше. В исследовании возраст женщин достоверно коррелировал с менструальным циклом ($p < 0,001$) (рис 3).

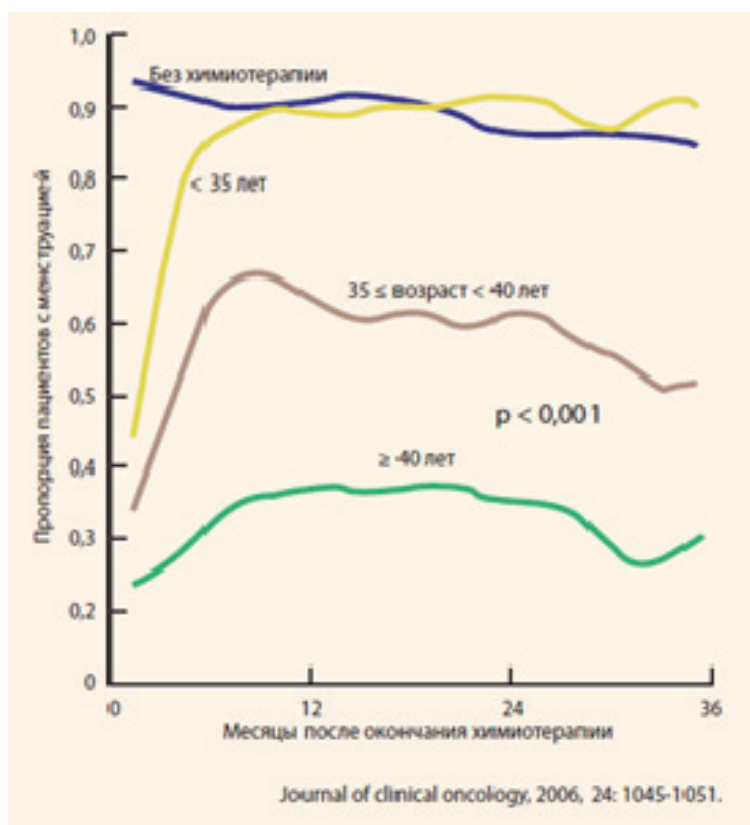


Рис. 3. Менструальный цикл в зависимости от возраста.

Проникновение противоопухолевых препаратов через гематофолликулярный барьер и повреждающее воздействие на гормонопродуцирующие клетки яичников зависит от вида цитостатика и дозы. Эффективность современных режимов химиотерапии обусловлена включением в схему двух и более противоопухолевых агентов, что достоверно коррелирует со степенью нарушения функции яичников.

J. Vines с соавт. показали, что более длительная аменорея ассоциируется с режимами CMF, CEF/CAF по сравнению с режимом AC. Гонадотоксичность таксанов, входящих в стандарты адъювантной химиотерапии, четко не установлена.

Частота аменореи отличается в разных исследованиях. Возможно, это связано с тем, что в адъювантном режиме таксаны применяются конкурентно или последовательно с антрациклинами и циклофосфаном.

Сравнение комбинации AC с последующим доцетакселом, TAC или AT показало, что последний режим ассоциируется с меньшим риском развития аменореи: 69,8 %, 57,7 %, 37,9 % соответственно. Аменорея, индуцированная таксанами, обычно носит обратимый ха-

ракт, и менструальный цикл восстанавливается в течение 12 месяцев после химиотерапии.

Интересные данные были получены в исследовании Jeanne A. Petrek. Оказалось, что после режима CMF, признанного наиболее гонадотоксичным, менструальный цикл восстанавливается в течение месяца у половины женщин (48 %). Однако к 3 годам наблюдения в этом исследовании количество менструирующих женщин снизилось до 18 %. В то же время после антрациклинов и таксанов отмечена другая тенденция: через месяц лишь у 20 % восстановилась менструация, однако к концу наблюдения количество менструирующих женщин увеличилось практически в 3 раза (рис. 4).

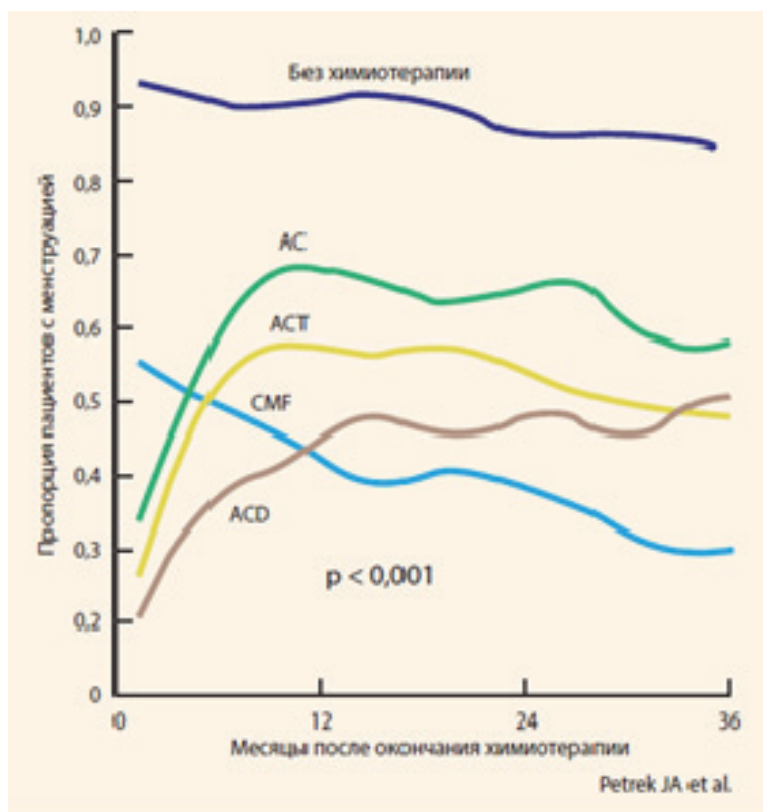


Рис. 4. Влияние режима химиотерапии на менструальный цикл.

Полученные данные могут представлять практическую ценность при оценке перспективы овариальной функции после различных режимов химиотерапии.

При отсутствии идеальных методов определения гормональной активности яичников у женщин в перименопаузе после химиотерапии относительные факторы (критерии STRAW, возраст, гонадоток-

сичность химиотерапии) могут помочь онкологу при выборе эндокринотерапии.

При отсутствии висцерального криза и без выявленной резистентности к гормонотерапии эндокринотерапия является эффективным методом лечения гормоночувствительного метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный РМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо заблокировать рецепторы эстрогенов (ER) в опухоли и/или метастазах, либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной.

Согласно клиническим рекомендациям, в настоящее время, в качестве адъювантной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с первично-операбельным РМЖ применяются селективные антиэстрогены (тамоксифен) и ингибиторы ароматазы (ИА). Механизм действия ИА таков, что при снижении синтеза эстрогенов в периферических тканях за счет блокирования фермента ароматазы повышается синтез эстрогенов в яичниках. Таким образом, ингибиторы ароматазы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным, достигшим стойкой менопаузы, в том числе с помощью медикаментозной или хирургической овариальной супрессии. При назначении ИА в пременопаузе необходимо использовать их только в комбинации с овариальной супрессией.

4. Методы овариальной супрессии, плюсы и минусы

Под термином «овариальная супрессия» (ОС) обычно понимают достижение подавления функции яичников одним из трех методов: хирургическим, лучевым, лекарственным. Кроме того, используют термин «овариальная абляция», который обычно подразумевает хирургическую кастрацию или облучение, подчеркивая тем самым необратимость воздействия:

- **хирургический** (билатеральная овариэктомия):
 - вызывает необратимое выключение функции яичников;
- **лучевой**:
 - вызывает необратимое выключение функции яичников;
- **лекарственный** (аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона):
 - вызывает обратимое подавление функции яичников;

- не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста;
- для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови;
- определение ФСГ в период лечения аГнРГ неинформативно;
- прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6 недель после первого введения аГнРГ;
- аналоги аГнРГ вводятся ежемесячно;

Самым надежным и быстрым методом снижения циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня является хирургическая овариэктомия, эффективность метода достигает практически 100 %. Недостатком метода является необходимость госпитализации. Также остается риск осложнений, как самого хирургического вмешательства, так и анестезиологического пособия. В настоящее время овариэктомия обычно выполняется лапароскопическим доступом, и риск осложнений минимальный. Овариэктомия вызывает преждевременный климакс у пациенток, который сопровождается не только тягостными симптомами (приливы, эмоциональная нестабильность и др.), но и такими осложнениями, как остеопороз и повышенный риск развития ишемической болезни сердца. В странах, где по экономическим причинам невозможно обеспечить больным лекарственную ОС, метод хирургической кастрации является ведущим методом достижения ОС при метастатическом гормоноположительном РМЖ.

Впервые лучевая терапия была описана как средство для лечения РМЖ в качестве адъювантной терапии более 70 лет назад. Облучение яичников было очень удобным для онкологов простотой исполнения и возможностью проводить лучевое воздействие амбулаторно. Исследования показали, что менструальный цикл возобновился у 13 % женщин после облучения яичников, а в группе молодых женщин менструальный цикл восстановился у 35 % больных. Проведение стандартного лучевого воздействия на яичники не всегда приводит к снижению циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня. Поэтому, к сожалению, эффективность лучевого воздействия не достигает 100 %, и наступление ОС зависит не только от дозы, но и от возраста пациентки. Облучение яичников с целью ОС используется реже, чем другие методы. В настоящее время возможно конформное облучение яичников, позволяющее наиболее точно обеспечить нахождение яичников в поле облучения и, следовательно, добиться адекватной ОС.

Лекарственная овариальная супрессия достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – главного связующего звена между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. За счет постоянного применения аГнРГ происходит снижение выделения гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в свою очередь ведет к снижению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин до постменопаузального уровня. Этот метод в значительной степени вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления функции яичников и, следовательно, уменьшения нежелательных последствий преждевременной менопаузы и восстановления детородной функции.

Выключение функции яичников в группе больных молодого возраста достоверно улучшает прогноз. При сравнении влияния типа выключения функции яичников на прогноз, в первые 60 мес. наблюдения показатели общей и безрецидивной выживаемости статистически значимо не различаются. Оптимальный метод овариальной супрессии не определен. Тем не менее, у молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам аГнРГ, подавляющим функцию яичников обратимо.

5. Сохранение репродуктивного потенциала у пациенток со злокачественными новообразованиями

С развитием новых методов ранней диагностики и лечения увеличивается число молодых пациенток, излечившихся от основного заболевания, что является главным стимулом для развития технологий сохранения фертильности в онкологии.

Методы сохранения фертильности развиваются стремительно. Еще недавно эту проблему считали неразрешимой. Онкологи всего мира, располагая как научным, так и практическим опытом, при назначении противоопухолевой терапии детям или пациентам репродуктивного возраста информируют их о возможности сохранения фертильности.

Важно подчеркнуть, что большинство современных механизмов сохранения фертильности относятся к методам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые сформировались в ходе борьбы с уже существующим бесплодием. Задача, стоящая перед онкологами в настоящее время, разработать тактику лечения таким об-

разом, чтобы предотвратить возникновение бесплодия в случаях онкологической патологии у пациентов, используя методы ВРТ.

К методам вспомогательных репродуктивных технологий относятся:

- криоконсервация зрелых и незрелых ооцитов, эмбрионов и ткани яичника;
- транспозиция яичника;
- гормональное подавление функции яичников (медикаментозная овариальная супрессия).

Бесплодие после химиотерапии у женщин репродуктивного возраста встречается от 30 до 70 % случаев. В допубертатном возрасте воздействие химиотерапии на яичники менее выражено. Хорошо известно, что химиотерапия разрушает овариальный резерв яичников. Цитостатики вызывают деструкцию в ядрах клеток гранулезы, приводят к атрезии ооцита. Поэтому подавление оогенеза с помощью аГнРГ может оказать защитное действие на фолликулогенез.

6. Зависимость частоты наступления аменореи от возраста и режима химиотерапии

В большом количестве исследований международного уровня было доказано, что частота наступления аменореи напрямую зависит от возраста и выбора схемы химиотерапии (ХТ). Для лечения пациентки детородного возраста должны использоваться надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и в ближайший срок после ее окончания. Врачам следует предупреждать пациенток о возможном отрицательном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. В случае желаний пациентки иметь детей в будущем, ей показана консультация врача-репродуктолога для решения вопроса о возможных вариантах реализации детородной функции в перспективе. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аГнРГ противоречивы.

Так, женщины моложе 40 лет подвержены наступлению аменореи всего в 13-15 % случаев, тогда как в возрасте старше 50 лет частота наступления менопаузы достигает 97 %. В недавно опубликованных результатах исследования «DATA», в которое были включены 329 пациенток с диагнозом РМЖ и установленной аменореей в результате проведения ХТ, было показано, что у 12 % когорты произошло восстановление функции яичников в течение 30 месяцев по-

сле назначения гормонотерапии селективным нестероидным ингибитором ароматазы (анастрозолом). Также было отмечено, что у 5,1 % пациенток с восстановленной менструальной функцией средний возраст составил более 50 лет на момент начала терапии ингибиторами ароматазы (ИА) (у 25,2 % пациенток средний возраст – менее 50 лет). Также было показано, что уровень эстрадиола при приеме ингибиторов ароматазы был выше у женщин с восстановленной функцией яичников по сравнению с группой пациенток с аменореей после химиотерапии, которые также принимали ингибиторы ароматазы.

Данные этого исследования в очередной раз подчеркивают необходимость определения уровней эстрадиола и ФСГ в крови при назначении гормональной терапии ИА, это связано с тем, что аменорея после проведения ХТ не является достаточным признаком достижения стойкой менопаузы. Учитывая эти данные, а также уровень заболеваемости РМЖ и структуру заболевания по возрасту, можно предполагать, что назначение препаратов, приводящих к овариальной супрессии, показано приблизительно 10 % больных РМЖ.

Следует заметить, что в этом случае задачей терапии РМЖ может являться не только достижение клинического эффекта, но и сохранение фертильной функции пациентки и поддержание качества жизни по завершению адъювантной химиотерапии. Это становится возможным при применении обратимой медикаментозной овариальной супрессии с использованием аГнРГ.

К препаратам этой группы относятся:

- Трипторелин 3,75 мг 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.

В 2016 году были изданы международные рекомендации по сохранению фертильности у женщин со злокачественным новообразованием. Препараты, применяемые в онкологии, были разделены на 5 групп по степени влияния на овариальный резерв:

- группа высокого риска;
- среднего риска;
- низкого риска;
- очень низкого/отсутствия риска;
- с неизвестным влиянием.

Таким образом, традиционная схема ХТ «АС × 4 цикла» у женщин старше 40 лет отнесена в группу высокого риска, а у женщин моложе 40 лет – в группу низкого риска (табл. 1).

Таблица 1

Риск развития бесплодия, связанный с приемом противоопухолевых препаратов (Lambertini M., 2016).

Степень риска	Тип противоопухолевого лечения
	Женщины
Высокий риск (> 80 % риск развития необратимой аменореи у женщин; длительная азооспермия у мужчин)	<ul style="list-style-type: none"> – Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела или циклофосфамид/бусульфан; – Дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники; – «СМФ», «СЕФ», «САФ», «ТАС × 6 циклов» у женщин ≥ 40 лет;
Промежуточный риск (40-60 % риск необратимой аменореи у женщин; вероятность азооспермии у мужчин особенно при применении других стерилизующих агентов)	<ul style="list-style-type: none"> – «ВЕАСОРР»; – «СМФ», «СЕФ», «САФ», «ТАС × 6 циклов» у женщин в возрасте 30-39 лет; – «АС × 4 цикла» у женщин ≥ 40 лет; – «АС или ЕС × 4 цикла» → таксаны
Низкий риск (< 20 % риск необратимой аменореи у женщин; только временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин особенно при отсутствии применения других стерилизующих агентов)	<ul style="list-style-type: none"> – «АВВД» у женщин ≥ 32 лет; – «СНОР × 4-6 циклов»; – «СVP»; – АML-терапия (антрациклины/цитарабин); – ALL-терапия (многокомпонентная); – «СМФ», «СЕФ», «САФ», «ТАС × 6 циклов» у женщин ≤ 30 лет; – «АС × 4 цикла» у женщин ≤ 40 лет;
Очень низкий риск или отсутствие риска (риск необратимой аменореи у женщин; временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, но возможны аддитивные эффекты)	<ul style="list-style-type: none"> – «АВВД» у женщин < 32 лет; – Метотрексат; – 5-фторурацил; – Винкристин; – Тамоксифен
Степень риска неизвестна (риск необратимой аменореи у женщин, влияние на продукцию сперматозоидов у мужчин)	<ul style="list-style-type: none"> – Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб); – Ингибиторы тирозинкиназ (эрлотиниб, иматиниб).

В этих же рекомендациях была определена роль овариальной супрессии с применением аГнРГ для сохранения фертильности. В их основу легли данные 13 рандомизированных клинических исследований с применением аГнРГ во время проведения химиотерапии. Рабочей группой было рекомендовано считать «овариальную супрессию с использованием аГнРГ во время ХТ надежной стратегией для сохранения функции яичников и фертильности, по крайней мере у пациенток с диагнозом РМЖ, с учетом наличия новых данных, касающихся безопасности и эффективности данного метода... (уровень достоверности высокий – I A)». На прошедшем недавно конгрессе в San Antonio были представлены данные метаанализа 5 крупных РКИ по применению аГнРГ во время ХТ у женщин в диагнозом операбельный РМЖ. Было показано, что в группе, получавшей аГнРГ, частота преждевременной недостаточности яичников была ниже, чем в группе, получавшей только ХТ (14,1 % против 30,9 %, ОР 0,38 ДИ 95 % 0,26-0,57, $p < 0,001$), при этом число спонтанных беременностей было выше (10,3 % против 5,5 % (ОР 1,83 ДИ 95 % 1,06-3,15 $p = 0,03$) (рис. 5, табл. 2).



ОР* 0,38 (95 % ДИ 0,26 – 0,57) $p < 0,001$

*Отношение рисков (ОР) стратифицировано по возрасту, статусу рецепторов эстрогенов, типу и продолжительности химиотерапии.

Рис. 5. Частота развития преждевременной недостаточности яичников в группе, получавшей «ХТ + трипторелин» или только ХТ (группа контроля) (M. Lambertini, 2017).

Таблица 2

Частота наступления беременности в группе, получавшей «ХТ + аГнРГ» или только ХТ (группа контроля) (M. Lambertini, 2017)

	аГнРГ группа (n=37), %	Контрольная группа (n=20), %
Распределение возраста, года	37 (100)	20 (100)
≤ 40	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 41		
Статус рецепторов эстрогенов	6 (16,2)	2 (10,0)
Позитивный	31 (83,8)	18 (90,0)
Негативный		

7. Эффективность овариальной супрессии в адъювантном лечении

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

Настоящей революцией в вопросе назначения овариальной супрессии с использованием аГнРГ стали опубликованные результаты исследований «TEXT»/ «SOFT» по определению роли овариальной супрессии в адъювантной гормональной терапии РМЖ, результаты которых позволили внести изменения в ведущие клинические рекомендации (ASCO, ESMO, St. Gallen, NCCN) по лечению гормонозависимого РМЖ у женщин с сохраненной овариальной функцией.

Так, в клинических рекомендациях «St. Gallen» 2015 года указано, что в комбинированном анализе исследований «TEXT» и «SOFT» было продемонстрировано явное преимущество от применения ингибитора ароматазы эксеместана в комбинации с овариальной су-

прессией (ОС) по сравнению с комбинацией «тамоксифен + овариальная супрессия», в основном с использованием трипторелина.

У пациенток, сохранивших менструальную функцию после химиотерапии, добавление овариальной супрессии улучшает результаты в сравнении с монотерапией тамоксифеном, при этом комбинация «эксеместан + овариальная» супрессия дает еще большее преимущество. Похожие выводы были сделаны экспертами и других рабочих групп.

В качестве овариальной супрессии в исследованиях «ТЕХТ» и «SOFT» у большинства пациенток был использован аГнРГ трипторелин.

В исследованиях было показано, что у больных с гормонозависимым РМЖ и сохраненной менструальной функцией в целом достигается положительный эффект от применения комбинации «эксеместан + овариальная супрессия» в сравнении с комбинацией «тамоксифен + ОС» по показателям выживаемость без признаков заболевания (91,1 % против 87,3 %; ОР 0,72 (95 % ДИ, 0,60-0,85) и интервал без признаков РМЖ (92,8 % против 88,8 %; ОР (95 % ДИ, 0,55-0,80).

Абсолютное улучшение 5-летнего показателя интервала без признаков РМЖ при применении режима «эксеместан + ОС» достигало 15 % в сравнении с монотерапией тамоксифеном или в комбинации с овариальной супрессией у женщин с гормонозависимым HER2-негативным РМЖ и высоким риском рецидива.

Добавление овариальной супрессии к тамоксифену снижает риск смерти, рецидива и контралатерального рака на 22 % по сравнению с монотерапией тамоксифеном (HR 0,78 (95 % ДИ, 0,62-0,98)

Согласно данным 8-летнего наблюдения в исследовании «SOFT», представленным на конгрессе SABCS 2017 года, было показано, что добавление трипторелина к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального РМЖ на 24 % и 35 % соответственно по сравнению с монотерапией тамоксифеном (рис. 6).

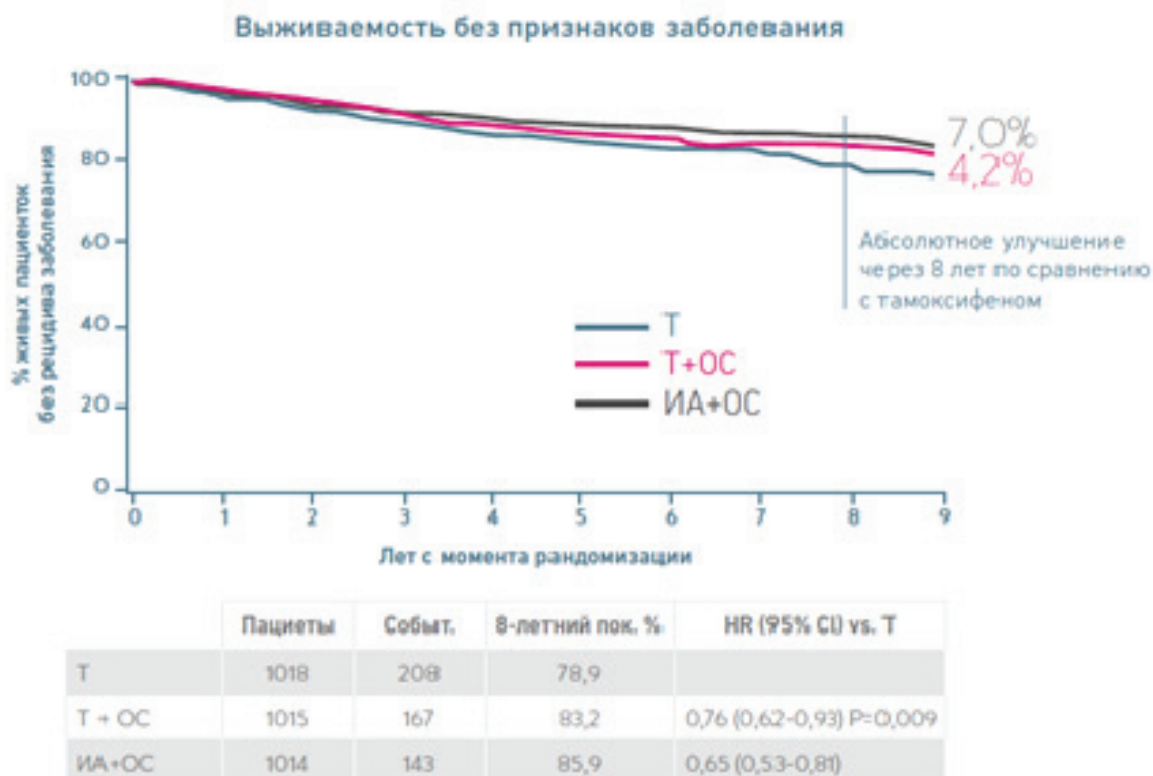


Рис. 6. Выживаемость без признаков РМЖ (БРВ) в группах «эксеместан + овариальная супрессия» и «тамоксифен + овариальная супрессия» (Fleming G. et al., 2017).

В комбинированном анализе исследований «SOFT» и «TEXT» было показано, что показатель выживаемости без признаков заболевания был достоверно лучше в группе, получавшей комбинацию «эксеместан + ОС» по сравнению с группой «тамоксифен + ОС» независимо от возраста пациенток, хотя большая достоверность показана в группе до 50 лет.

На ежегодной конференции SABCS в году были представлены и данные по общей выживаемости больных, принимавших участие в исследованиях «SOFT» и «TEXT». Показано, что добавление овариальной супрессии к тамоксифену ведет к снижению риска смерти на 33 % по сравнению с монотерапией тамоксифеном, а в подгруппе больных ER+ РМЖ, получавших ХТ – на 41 % (рис. 7).

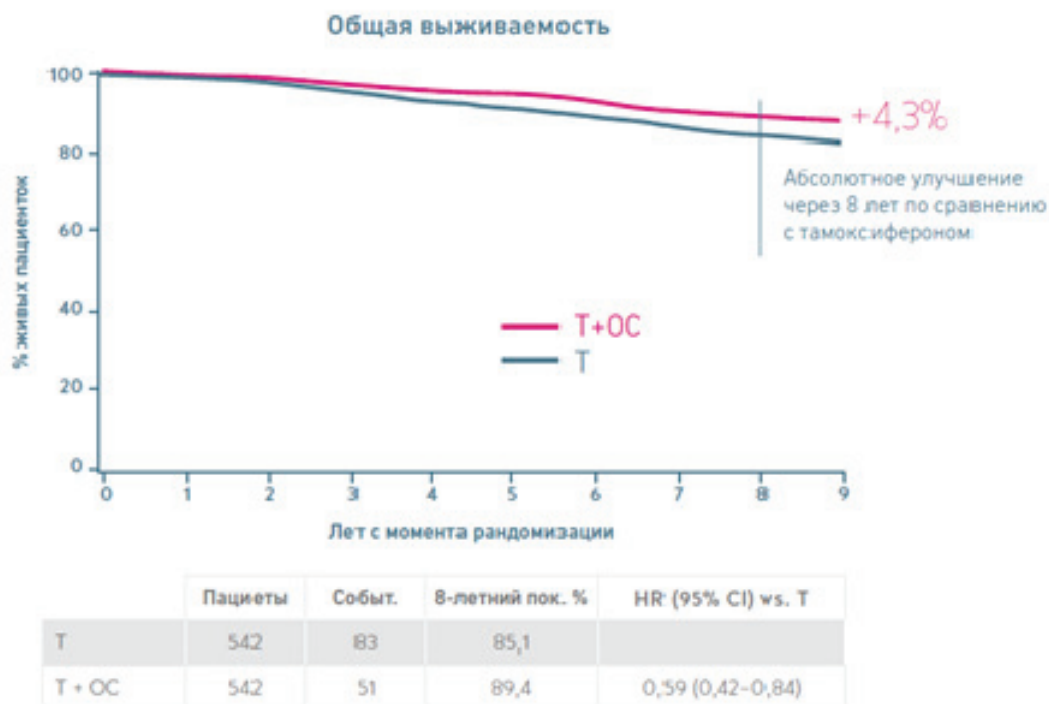


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) в группах монотерапии тамоксифеном и «тамоксифен +оваримальная супрессия» (Fleming G. et al., 2017).

К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с ОС, относятся (рис. 8):

- метастатическое поражение 4 ЛУ и более;
- возраст 35 лет и менее;
- G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркёров.
- сохраняющегося пременопаузального уровня эстрогенов после адъювантной химиотерапии.

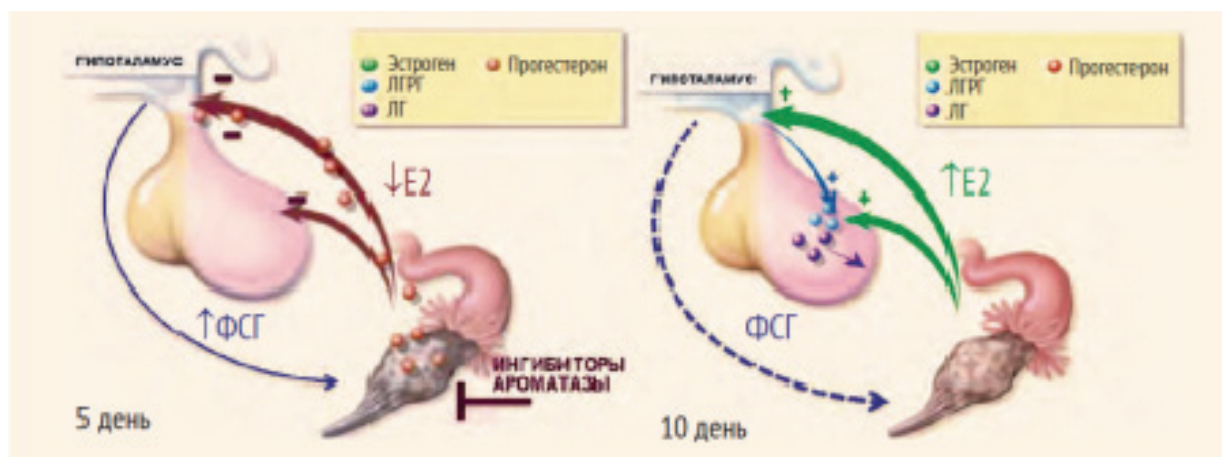


Рис. 8. Стимуляция яичников ингибиторами ароматазы у женщин

репродуктивного возраста и в перименопаузе.

При включении лекарственной ОС в план лечения оптимальная продолжительность подавления функции яичников должна достигать 5 лет. Кроме того, расширенная (продленная) эндокринотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным пациенткам с вовлеченными ЛУ (pN+) или другой отягчающей патологией. Существует возможность прерывания эндокринотерапии после 18-30 месяцев лечения в целях попытки забеременеть, но только при отсутствии признаков высокого риска.

Однако многие эксперты считают, что назначение такой терапии женщинам репродуктивного возраста требует дальнейшего изучения. С этой целью в рамках исследования SOFT выполнен дополнительный анализ SOFT-EST. У 116 пациенток были взяты образцы крови для оценки уровня фракций эстрогенов (эстрадиол E2, эстрон E1, эстрон сульфат E1S) в течение 48 месяцев терапии эксеместаном + трипторелином или тамоксифеном + трипторелином. Авторами были представлены результаты первых 12 месяцев наблюдения, включающие оценку эстрадиола, ФСГ, ЛГ (рис. 9).

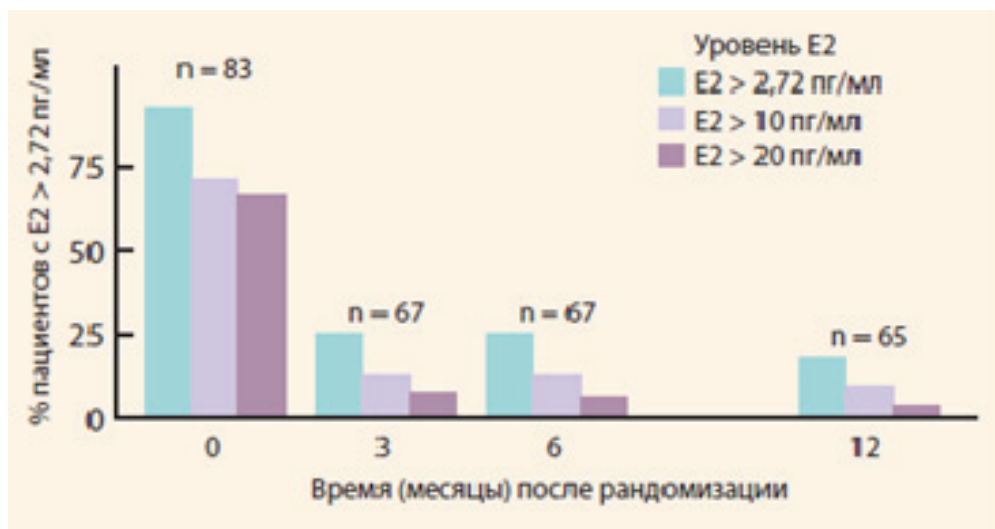


Рис. 9. Пациенты с уровнем E2 > 2,72 пг/мл в группе: эксеместан + трипторелин.

По результатам предварительного анализа в группе эксеместан + трипторелин 66 % пациенток имели более значимую редукцию (>95%) E2 по сравнению с применением тамоксифена + ОС. Однако у 34 % женщин, получавших эксеместан и трипторелин, уровень E2 был выше допустимого для назначения ИА (>2,72 пг/мл (> 10 пмоль/л)), что расценивалось как неоптимальная овариальная су-

прессия. Наиболее часто уровень эстрадиола более 2,72 отмечался у пациенток моложе 35 лет, или не получавших ХТ, или с низким уровнем ФСГ и ЛГ до лечения (для каждого $p < 0,01$), а также с высоким индексом массы тела ($p = 0,05$). Поскольку финальный анализ исследования SOFT-EST будет представлен после 4 лет наблюдения, судить о влиянии неоптимальной супрессии эстрадиола на отдаленные результаты пока затруднительно.

Однако негативное влияние высокого индекса массы тела (ИМТ) у пременопаузальных пациенток на результаты терапии анастрозолом + гозерелином было продемонстрировано в исследовании ABCSG12. У этих женщин отмечался более высокий риск рецидива и риск смерти по сравнению с такой же группой больных, но получавших тамоксифен + гозерелин. По мнению авторов, такие результаты могли быть обусловлены неоптимальной супрессией эстрадиола, что наиболее часто наблюдалось у женщин с превышением веса на фоне терапии анастрозолом.

Необходимо проведение крупномасштабных исследований с целью получения более точных данных о динамике маркёров овариальной супрессии на фоне ингибиторов ароматазы в зависимости от демографических и клинических характеристик женщин и влиянии этих показателей на отдаленные результаты лечения.

8. Показана ли овариальная супрессия пременопаузальным больным РМЖ при выявлении BRCA-мутаций?

Частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25 % всех случаев РМЖ. Приблизительно 5-10 % случаев РМЖ и РЯ вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высоко чувствительны при РМЖ, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения РМЖ. Объединенные исследования идентифицировали другие общие варианты, связанные с низким риском возникновения РМЖ. Тем не менее, более 70 % генетической предрасположенности к РМЖ остаются необъяснимыми.

Распространенность носителей мутации гена BRCA, в общем, по популяции составляет от 1/800 до 1/1000. Это обуславливает повышение риска развития РМЖ на 15-20 %. Распространенность мутаций генов BRCA1 или BRCA2 значительно различается у этнических

групп в географических регионах. Специфические мутации и рецидивы мутаций в зависимости от популяции были описаны в Исландии, Нидерландах, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канаде, странах Центральной и Восточной Европы и среди потомков евреев, выходцев из Германии.

Тестирование на мутацию генов BRCA1 и BRCA2 показано пациентам моложе 40 лет и больным РМЖ с отягощенным наследственным анамнезом. Согласно последним данным, общий прогноз РМЖ у носителей BRCA мутаций такой же, как и при спорадическом РМЖ. До сих пор не имеется окончательных выводов о лучших режимах химиотерапии для пациентов с BRCA ассоциированным РМЖ.

Рекомендовано применение лекарственной овариальной супрессии агонистами гонадотропин-релизинг-гормона во время химиотерапии при гормонорецептор-отрицательном РМЖ в целях сохранения функции яичников и фертильности. Так же сохранение фертильности при помощи консервации ткани яичника или яйцеклетки должно быть предложено по желанию пациенткам моложе 40 лет.

9. Влияние лекарственной овариальной супрессии аГнРГ на качество жизни больных ранним РМЖ

Добавление овариальной супрессии может оказывать влияние на качество жизни пациенток. При этом было показано, что в течение 2-х лет происходила адаптация к проявлениям симптоматики, связанной со снижением уровня эстрогенов как в группе, получавших ХТ до начала овариальной супрессии, так и в группе – без нее, в равной степени. У пациенток, получавших комбинацию «тамоксифен + ОС», остеопороз встречался чаще по сравнению с группой, получавшей тамоксифен, но эта разница не была столь существенной (20 % и 12 % соответственно). По данным исследования «ТЕХТ» отмечалось небольшое превалирование остеопороза в группе «эксеместан + ОС» по сравнению с группой «тамоксифен + ОС» (38,6 % и 25,2 % соответственно), но, что с клинической точки зрения имеет большую практическую ценность, число переломов было схожим в обеих группах сравнения (6,8 % и 5,2 % соответственно).

Согласно международным клиническим рекомендациям, пациенткам, получающим тамоксифен в монотерапии, либо любую из

комбинаций требуется мониторинг и профилактика остеопороза (табл. 3).

Таблица 3

Алгоритм ведения пациенток, получающих терапию, приводящую к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Hadjji P. 2017)

Т-критерий	Рекомендации	Оценка МПКТ
Т-критерий > -2,0 Отсутствие факторов риска	1. Специальная гимнастика; 2. Кальций и вит. Д при необходимости	1. Оценка риска и МПКТ каждые 1-2 года (денситометрия)
Т-критерий < -2,0	1. Специальная гимнастика; 2. Кальций и вит. Д; 3. Деносумаб или бисфосфонаты	1. Оценка МПКТ каждые 2 года (денситометрия); 2. Регулярный мониторинг соблюдения рекомендаций при приеме препаратов внутрь

В свою очередь тамоксифен, помимо остеопороза, имеет ряд нежелательных явлений, таких как рак эндометрия и риск развития тромбозов. Необходимо отметить, что при завершении медикаментозной овариальной супрессии у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное качество жизни, исчезают симптомы менопаузы, вызванные приемом аГнРГ и восстанавливается фертильность. Именно поэтому женщинам с операбельным гормонозависимым РМЖ и сохраненной менструальной функцией предпочтительна лекарственная адъювантная овариальная супрессия (аГнРГ).

10. Особенности обследования и лечения больных РМЖ на фоне беременности

Пациентка и ее родственники должны быть полностью информированы о возможных вариантах лечения и рисках для матери и плода. При отказе от сохранения беременности и решении начать лечение беременность может быть прервана на любом сроке с последующим обследованием и лечением в соответствии с общепринятыми стандартами. При желании пациентки (и ее семьи) сохранить беременность план обследования и лечения должен быть обсужден

консилиумом в составе акушера-гинеколога, хирурга, химиотерапевта, психолога, генетика. Пациентка и ее родственники должны быть информированы о заключении консилиума. Тактика обследования и лечения определяется сроком беременности и особенностями заболевания (иммунофенотип опухоли, стадия).

11. Особенности диагностики больных РМЖ на фоне беременности

Первичное обследование беременной пациентки проводится после осмотра акушером-гинекологом и предоставления заключения о сроке беременности и функциональном состоянии плода. План обследования должен быть обсужден с пациенткой; применение методов с использованием рентгеновского излучения требует подписания информированного согласия.

Обследование проводится до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- общий и биохимический анализы крови;
- ЭКГ, ЭХО-КГ (по показаниям);
- УЗИ молочных желез и регионарных зон;
- УЗИ брюшной полости и малого таза;
- билатеральную маммографию (возможна при абдоминальной защите плода);
- Rg-графию грудной клетки (возможна при абдоминальной защите плода) – по показаниям;
- МРТ молочных желез без контрастирования (возможна по показаниям во II и III триместрах);
- МРТ органов грудной и брюшной полости без контрастирования (возможна по показаниям во II и III триместрах);
- КТ, радиоизотопное исследование костей, ПЭТ-КТ в период беременности противопоказано. Возможно выполнение МРТ без контрастирования для диагностики метастазов в костях;
- биопсия опухоли с патоморфологическим и ИГХ исследованием опухолевой ткани проводится на любом сроке беременности;
- генетическое обследование с определением возможных мутаций генов BRCA1/2, CHEK2 у всех беременных пациенток;
- консультация психолога.

12. Алгоритм лечения больных РМЖ в зависимости от триместра беременности

Общие принципы лечения РМЖ в период беременности сходны с таковыми в обычной практике, однако существует ряд ограничений для каждого метода в зависимости от срока беременности. До начала лечения пациентка должна быть информирована о плане лечения, его цели и рисках для матери и плода, а также должна подписать информированное согласие на лечение. После завершения беременности лечение проводится в соответствии со стандартными рекомендациями (рис. 5).

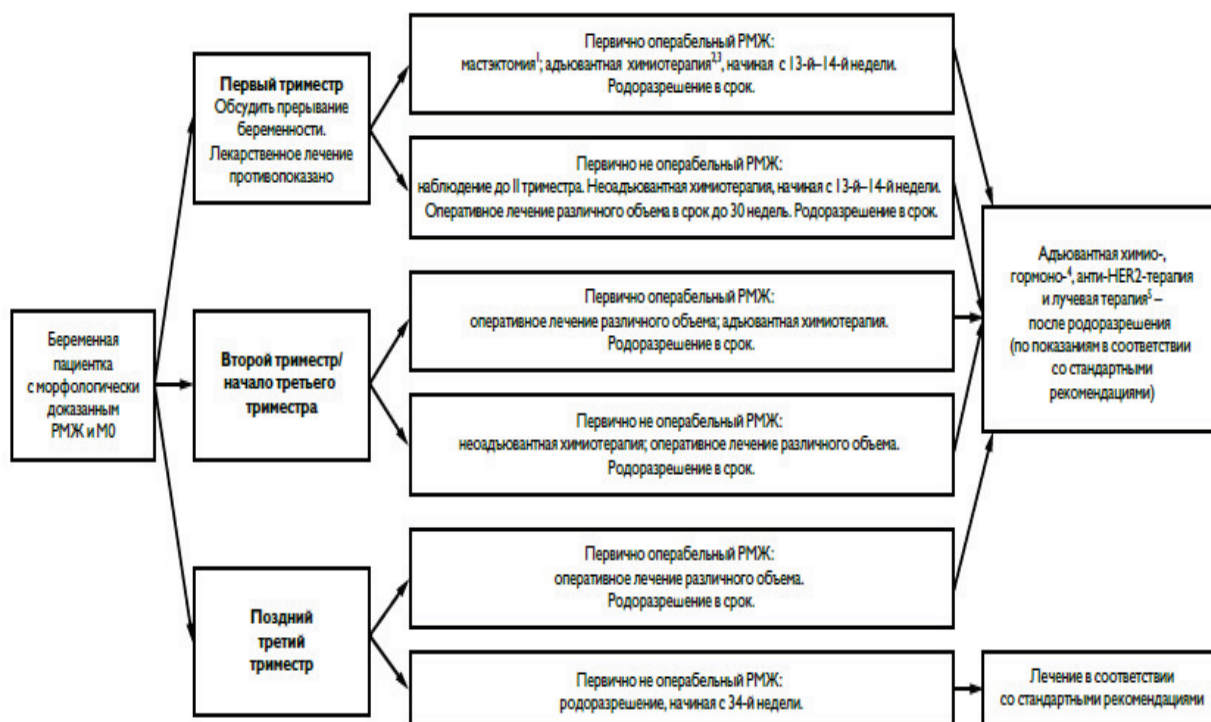


Рис. 5. Тактика лечения рака молочной железы I-III стадий у беременных.

Примечания к рис. 5. Важно помнить:

¹Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии возможно при любом сроке беременности. Органосохраняющие операции возможны, начиная со II триместра по показаниям.

²Химиотерапия возможна, начиная с 13-14-й недели беременности, и должна быть завершена к 35-37-й неделе беременности. Могут использоваться стандартные режимы AC/EC, таксаны (предпочтительны еженедельные введения паклитаксела; данные о безопасности препарата при беременности ограничены), карбоплатин (при BRCA-ассоциированном РМЖ). Редукция доз и увеличение интервалов между кур-

сами не требуется за исключением случаев специфической токсичности. Расчет дозы проводится с учетом фактического веса больной на момент лечения.

³ Анти-HER2-терапия противопоказана при беременности.

⁴ Гормонотерапия противопоказана при беременности.

⁵ Лучевая терапия противопоказана при беременности.

При выявлении у беременной женщины РМЖ IV стадии необходимо оценить возможность вынашивания беременности и родоразрешения с учетом срока беременности, агрессивности опухоли и степени распространения заболевания. Например, при выявлении во II-III триместрах беременности РМЖ IV стадии с минимальными проявлениями болезни может быть начата химиотерапия с последующим родоразрешением в срок и дальнейшим лечением в соответствии со стандартными рекомендациями. При выявлении в I триместре беременности РМЖ IV стадии с массивным поражением внутренних органов, агрессивным течением необходимо приложить все усилия, чтобы убедить пациентку (и ее родных) в целесообразности прерывания беременности.

Заключение

Рак молочной железы – глобальная проблема современной онкологии. Несомненно, РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба.

Практически половина больных раком молочной железы (40%) – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. Добавление агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

Однако выбор оптимальной терапии для пациенток старше 35 лет далеко не прост, поскольку эта группа неоднородна по менструальному статусу.

Ситуацию усложняет отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксичной химиотерапии. Тем не менее такие факторы, как возраст, вид и режим химиотерапии, а также показатели эстрадиола и ФСГ, позволяют определить вероятность восстановления функции яичников и назначать овариальную супрессию более обоснованно с физиологической точки зрения.

Необходимо отметить, что при завершении лекарственной овариальной супрессии у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное качество жизни, исчезают симптомы менопаузы, вызванные введением аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Преимущества применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона заключаются не только в восстановлении фертильности у молодых пациенток, но и в улучшении ее показателей в отличие от больных, не получивших дополнительно агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Поэтому при рассмотрении вопроса о необходимости овариальной супрессии, именно обратимая супрессия функции яичников агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона должна предпочтительной опцией лечения пременопаузальных больных РМЖ.

Оценочные средства

Контрольные вопросы:

1. Методы исследования гормональной функции яичников.
2. Анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы женщины в климактерический период.
3. Значение гонадотропных гормонов в регуляции менструального цикла.
4. Климактерический синдром: патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение.
5. Нейроэндокринная регуляция менструального цикла.
6. Возрастные периоды жизни женщины.
7. Тесты функциональной диагностики для оценки менструального цикла: виды, время их проведения, информативность.
8. Феномен «зрачка» и симптом «папоротника».
9. Эволюция эндокринотерапии рака молочной железы.
10. Классификация РМЖ.
11. Принципы диагностики РМЖ.
12. Лечение рака молочной железы.
13. Принципы лекарственного лечения РМЖ.
14. Принципы хирургического лечения РМЖ.
15. Роль эстрогенов в патогенезе РМЖ.
16. Принципы гормональной терапии РМЖ.
17. Клиническая классификация рака молочной железы.
18. Характеристика люминального А типа РМЖ.
19. Характеристика люминального Б типа РМЖ.
20. Гонадотоксичные режимы химиотерапии.
21. Назовите пациентов, относящихся к группе высокого риска развития бесплодия на фоне противоопухолевого лечения.
22. Назовите пациентов, относящихся к группе промежуточного риска развития бесплодия на фоне противоопухолевого лечения.
23. Назовите пациентов, относящихся к группе низкого риска развития бесплодия на фоне противоопухолевого лечения.
24. Назовите пациентов, относящихся к группе очень низкого риска развития бесплодия на фоне противоопухолевого лечения.
25. Понятие пременопауза.
26. Понятие менопауза.

27. Классификация препаратов, используемых для гормональной терапии РМЖ.
28. Механизм действия ингибиторов ароматазы.
29. Механизм действия тамоксифена.
30. Механизм действия аГнРГ.
31. Методы овариальной супрессии.
32. Понятие «овариальная супрессия».
33. Хирургическая овариальная супрессия.
34. Лучевая овариальная супрессия.
35. Медикаментозная овариальная супрессия.
36. Плюсы и минусы лекарственной овариальной супрессии.
37. Плюсы и минусы хирургической овариальной супрессии.
38. Назовите методы обратимой и необратимой овариальной супрессии.
39. Плюсы и минусы различных методов овариальной супрессии.
40. Перечислите препараты группы аГнРГ.
41. Препараты, используемые для лекарственной овариальной супрессии.
42. Влияние ОС на качество жизни пациенток.
43. Профилактика и лечение остеопороза у пациентов получающих гормональную терапию.
44. Методы сохранения репродуктивного потенциала у пациенток со злокачественными новообразованиями.
45. Зависимость частоты наступления аменореи от возраста и режима химиотерапии.
46. Какую роль играет овариальная супрессия в лечении пациенток со злокачественными новообразованиями.
47. Эффективность овариальной супрессии в адъювантном лечении.
48. Показания для применения ингибиторов ароматазы в комбинации с овариальной супрессией.
49. Овариальная супрессия у пременопаузальных больных РМЖ при выявлении BRCA-мутаций.
50. Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.
51. Влияние лекарственной овариальной супрессии аГнРГ на качество жизни больных ранним РМЖ.
52. Какие осложнения возможны у пациентов, получающих гормональную терапию «тамоксифен + ОС».

53. Алгоритм ведения пациенток, получающих терапию, приводящую к снижению минеральной плотности костной ткани.
54. Особенности обследования больных РМЖ на фоне беременности.
55. Особенности лечения больных РМЖ на фоне беременности.
56. Алгоритм лечения больных РМЖ в первом триместре беременности.
57. Алгоритм лечения больных РМЖ во втором триместре беременности.
58. Алгоритм лечения больных РМЖ в позднем третьем триместре беременности.
59. Заболеваемость раком молочной железы.
60. История применения овариальной супрессии.
61. Как осуществляется синтез эстрогенов в пременопаузу.
62. Как осуществляется синтез эстрогенов в постменопаузу.
63. Влияние повышенного ИМТ на содержание половых гормонов.
64. Возрастные изменения в репродуктивной системе женщин.
65. Понятие аменорея.
66. Влияние химиотерапии на функцию яичников.
67. Методы определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.
68. Предикторы овариальной супрессии.
69. Вспомогательные репродуктивные технологии.
70. Принципы и методы контрацепции во время противоопухолевого лечения.
71. Группы риска развития бесплодия, связанного с приемом противоопухолевых препаратов.
72. Принципы лекарственной терапии у беременных.
73. Половые стероидные гормоны: биосинтез, транспортировка, метаболизм, биологическое действие на репродуктивные и нерепродуктивные ткани.
74. Характеристика нормального менструального цикла.
75. Аменорея: классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.
76. Посткастрационный синдром: клиника, диагностика, лечение.
77. Климактерический синдром: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение.

78. Рак молочной железы: клиника, диагностика. Принципы комбинированного и комплексного лечения. Профилактика.

79. Рак молочной железы. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные принципы лечения.

80. Рак молочной железы. Классификация. Методы ранней диагностики. Принципы оперативного лечения.

81. Противопоказания для лечения больных РМЖ ингибиторами ароматазы.

82. Понятие висцеральный криз.

83. Лечение пациенток с явлениями висцерального криза.

84. Пути метастазирования РМЖ. Органы мишени.

85. Принципы лечения отечно-инфильтративной формы РМЖ.

86. Чем характеризуется состояние менопаузального перехода.

87. Механизм действия Трипторелина.

88. Механизм действия Гозерелина.

89. Механизм действия Бусерелина.

90. Механизм действия Лейпрорелина.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Добавление аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с ранним РМЖ к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижает риск смерти	+
б	снижает риск развития рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном	+
в	улучшает качество жизни	+
г	улучшает показатели фертильности	+

2. Какие из перечисленных ниже препаратов для лечения РМЖ следует применять только совместно с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (лекарственной овариальной супрессией) в менопаузе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	
б	тамоксифен	
в	эксеместан	+
г	винкристин	
д	метотрексат	

3. Французский врач F. Courmelles выполнил облучение яичников больным РМЖ в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1922 году	+
в	1953 году	
г	1896 году	

4. С. Huggins выдвинул предположение о том, что надпочечники, наряду с яичниками, являются дополнительным источником стероидных гормонов, в том числе эстрогенов, продолжая продуцировать их с наступлением естественной или искусственной менопаузы в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1922 году	
в	1953 году	+
г	1896 году	

5. P. Ulrich описал положительный опыт применения тестостерона в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1922 году	
в	1953 году	
г	1939 году	+

6. Добавление аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с ранним РМЖ к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижает риск смерти	+
б	увеличивает риск развития рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном	
в	нормализует менструальный цикл	
г	улучшает показатели выживаемости	

7. Диэтилstilбестрол впервые был внедрен в клиническую практику в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1944 году	+
б	1922 году	
в	1953 году	
г	1939 году	

8. Диэтилstilбестрол впервые внедрил в клиническую практику:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	P. Ulrich	
б	C. Huggins	
в	A. Haddow	+
г	F. Courmelles	

9. О существовании рецепторов к эстрогенам стало известно в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1944 году	
б	1962 году	+
в	1953 году	
г	1939 году	

10. О существовании рецепторов к эстрогенам впервые сообщил:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	E. Jensen	+
б	C. Huggins	
в	A. Haddow	
г	F. Courmelles	

11. Определять рецепторы к прогестерону стали в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1944 году	
б	1962 году	
в	1953 году	
г	1985 году	+

12. Эффективность тамоксифена в клинических исследованиях впервые исследовали в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1971 году	+
в	1953 году	
г	1896 году	

13. К группе промежуточного риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«BEACOPP»	+
б	«CMF», «CEF», «CAF», «TAC × 6 циклов» ≥ 40 лет	
в	«AC × 4 цикла» у женщин ≤ 40 лет	
г	ALL-терапия	

14. Эффективность тамоксифена в клинических исследованиях впервые исследовали:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	P. Ulrich	
б	M. Cole	+
в	R. Walpole	+
г	F. Courmelles	

15. Тамоксифен был утвержден FDA в качестве препарата для лечения мРМЖ в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1971 году	
в	1977 году	+
г	1896 году	

16. Какой тип противоопухолевого лечения не имеет повышенного риска развития постоянной аменореи у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
б	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≤ 30 лет	+
в	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела или циклофосфамид/бусульфан;	
г	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≥ 40 лет	

17. Ингибиторы ароматазы впервые применил:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	P. Ulrich	
б	M. Cole	
в	C. Griffiths	+
г	F. Courmelles	

18. Впервые ингибиторы ароматазы были применены в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1918 году	
б	1973 году	+
в	1977 году	
г	1896 году	

19. aГнРГ вместо хирургической овариэктомии у женщин с метастатическим РМЖ и сохраненной менструальной функцией применил:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	J. Klijn	+
б	M. Cole	
в	C. Griffiths	
д	F. Courmelles	

20. После наступления финальной менструации (ФМ) и в период менопаузы уровень эстрадиола:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 20 пг/мл	+
б	> 20 пг/мл	
в	сопровождается стойким повышением уровня ФСГ	+
г	сопровождается стойким понижением уровня ФСГ	

21. У курящих женщин никотин и его метаболит котинин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибируют ароматазу	+
б	повышают уровень эстрадиола	+
в	понижают уровень эстрадиола	
г	не влияют на выработку женских гормонов	

22. Прямое цитотоксическое повреждение яичников часто приводит к:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышению уровня эстрадиола	
б	снижению уровня ФСГ	
в	понижению уровня эстрадиола	+
г	повышению уровня ФСГ	+

23. Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии принято оценивать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Эстрадиол	+
б	ФСГ	+
в	ЛГ	
г	АМГ	

24. Определение состояния овариальной функции у женщин в менопаузальном переходе после проведения химиотерапии, затруднительно из-за:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вариабельности продолжительности менструальных циклов	+
б	низкой продолжительности менструальных циклов	
в	колебания уровня половых гормонов	+
г	низкого уровня половых гормонов	

25. К методам вспомогательных репродуктивных технологий относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ЭКО	
б	транспозиция яичника	+
в	гормональная терапия	
г	лучевая овариальная супрессия	

26. ИМТ, соответствующий дефициту массы тела:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	16 и менее	
б	16-18,5	+
в	18-24,99	
г	30-35	

27. Кому показано исследование на BRCA-мутацию:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пациентам с отягощенным наследственным анамнезом	+
б	пациентам старше 40 лет	
в	пациентам моложе 40 лет	+
г	HER2 3+, ЭР-, ПР-	+

28. Прием ингибиторов ароматазы следует начинать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	через 6 недель после первого введения аГнРГ	+
б	через 8 недель после первого введения аГнРГ	
в	одновременно с первым введением аГнРГ	
г	не имеет значения	

29. Самым надежным и быстрым методом снижения циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	назначение аГнРГ	
б	хирургическая овариэктомия	+
в	облучение яичников	

30. ИМТ, соответствующий ожирению 1 ст.:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	18,-24,99	
б	30-35	+
в	35-40	
г	40 и более	

31. К симптомам климакса относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подъем температуры	
б	приливы	+
в	гиперплазия эндометрия	
г	сухость во влагалище	+

32. Информативно ли определение ФСГ в период лечения аГнРГ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	
б	нет	+

33. Обеспечивает ли применение аГнРГ полное подавление функции яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	
б	нет	
в	не всегда	+

34. К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с ОС, относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастатическое поражение 2-3 ЛУ	
б	возраст 40 лет;	
в	G2 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркёров.	
г	сохраняющегося прменопаузального уровня эстрогенов после адьювантной химиотерапии	+

35. Эффективность лучевой овариальной супрессии зависит от:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	длительности облучения	
б	дозы облучения	+
в	возраста пациентки	+
г	количества циркулирующих эстрогенов	

36. К агонистам гонадотропин релизинг гормона относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трипторелин	+
б	фулвестрант	
в	тризистон	
г	пинеамин	

37. ИМТ, соответствующий ожирению 2 ст.:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	18,-24,99	
б	30-35	
в	35-40	+
г	40 и более	

38. Аналоги гонадотропин-релизинг гормона вводятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ежедневно	
б	еженедельно	
в	ежемесячно	+
г	1 раз в 21 день	

39. К методам вспомогательных репродуктивных технологий относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ЭКО	
б	гормональная терапия	
в	медикаментозная овариальная супрессия	+
г	лучевая овариальная супрессия	

40. В репродуктивной системе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклической аденозинмонофосфатозной кислоте (цАМФ) принадлежит ведущая роль в синтезе половых гормонов	
б	число рецепторов эстрадиола в эндометрии не зависит от фазы менструального цикла	
в	эндорфины подавляют секрецию ЛГ	+
г	либерины секретируются в постоянном режиме	

41. Препараты, применяемые в онкологии, были разделены по степени влияния на овариальный резерв на:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 группы	
б	4 группы	
в	2 группы	
г	5 групп	+

42. К группе промежуточного риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«СМФ», «СЕФ», «САФ», «ТАС × 6 циклов» ≥ 40 лет	
б	«АС × 4 цикла» у женщин ≥ 40 лет	+
в	«АС × 4 цикла» у женщин ≤ 40 лет	
г	ALL терапия	

43. Добавление аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с ранним РМЖ к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	используется в пременопаузе	+
б	используется в постменопаузе	
в	нормализует менструальный цикл	
г	улучшает показатели фертильности	+

44. ИМТ, соответствующий ожирению 3 ст.:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	18-24,99	
б	30-35	
в	35-40	
г	40 и более	+

45. Какой тип противоопухолевого лечения не имеет повышенного риска развития постоянной аменореи у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
б	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≥ 40 лет	
в	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела или циклофосфамид/бусульфан;	
г	метотрексат	+

46. К методам лечения с неизвестной степенью риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб);	+
б	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
в	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	
г	ALL-терапия	

47. К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с ОС, относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастатическое поражение 2-3 ЛУ	
б	возраст 35 лет и менее	+
в	G2 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркёров	
г	снижение уровня эстрогенов после адъювантной химиотерапии	

48. Согласно классификации ВОЗ (1980), менопаузой называют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	период стабильной менструальной функции	
б	последнюю менструацию	+
в	отрезок времени после последней менструации	
г	отрезок времени после окончания репродуктивного возраста	
д	период наступления первой менструации	

49. Добавление аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с ранним РМЖ к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нормализует менструальный цикл	
б	снижает риск развития рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном	+
в	используется в постменопаузе	
г	улучшает показатели выживаемости	

50. При включении лекарственной ОС в план лечения оптимальная продолжительность подавления функции яичников должна достигать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 год	
б	2 года	
в	5 лет	+
г	10 лет	

51. Существует ли возможность прерывания эндокринотерапии в целях попытки забеременеть:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	
б	нет	
в	при отсутствии признаков высокого риска	+

52. При назначении гормонотерапии больным раком молочной железы обязательно учитывается:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стадия опухолевого процесса	+
б	морфологическая структура опухоли	
в	наличие рецепторов гормонов в опухоли	+
г	степень дифференцировки опухоли	

53. Для диагностики рака молочной железы наиболее достоверным методом является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	маммография	
б	пункция с последующим цитологическим исследованием пунктата	+
в	термография	
г	ультразвуковое исследование	

54. Прогноз течения рака молочной железы хуже при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отечно-инфильтративной форме	+
б	узловой форме I стадии	
в	узловой форме II стадии	
г	болезни Педжета	

55. К агонистам гонадотропин релизинг гормона относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эксеместан	
б	цитиколин	
в	гозерелин	+
г	лейпрорелин	+

56. К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с ОС, относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастатическое поражение 4 ЛУ и более	+
б	возраст 40 лет	
в	G2 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркёров	
г	снижение уровня эстрогенов после адьювантной химиотерапии	

57. Рак молочной железы может иметь следующие клинические формы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	узловую	+
б	диффузную	+
в	экземоподобные изменения ареола и соска	+

58. К группе промежуточного риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«CMF», «CEF», «CAF», «ТАС × 6 циклов» ≥ 40 лет	
б	«АС × 4 цикла» у женщин ≤ 40 лет	
в	«CMF», «CEF», «CAF», «ТАС × 6 циклов» у женщин в возрасте 30-39 лет	+
г	ALL-терапия	

59. Определение рецепторов стероидных гормонов необходимо для проведения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лучевой терапии	
б	гормонотерапии	+
в	химиотерапии	
г	хирургического лечения молочной железы	

60. Согласно классификации ВОЗ (1980), постменопаузой называют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	период от начала нарушений менструаций до последней менструации	
б	период стабильной менструальной функции	
в	период появления первой менструации	
г	отрезок времени после последней менструации	+

61. К методам вспомогательных репродуктивных технологий относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	криоконсервация зрелых и незрелых ооцитов	+
б	ЭКО	
в	гормональная терапия	
г	лучевая овариальная супрессия	

62. Кольпоцитологическое исследование:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	предусматривает взятие мазков из заднего свода влагалища	+
б	позволяет оценивать секрецию эстрогенных гормонов	
в	оценивается в баллах	
г	проводится с помощью кольпоскопа	
д	позволяет определить kariopикнотический индекс	+

63. Симптом папоротника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	имеет синоним "симптом арборизации слизи"	+
б	максимально выражен во вторую фазу менструального цикла	
в	максимально выражен перед овуляцией	+
г	зависит от тонуса мускулатуры шейки матки	

64. Физиологические процессы в яичнике могут быть оценены с помощью:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	измерения ректальной температуры	+
б	гистеросальпингографии	
в	рентгенологического исследования	
г	влагалищного исследования	
д	УЗ-исследования	+

65. К методам лечения с неизвестной степенью риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ALL-терапия	+
б	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
в	AML-терапия	
г	ингибиторы тирозинкиназ	+

66. К агонистам гонадотропин релизинг гормона относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пинеамин	
б	бусерелин	+
в	цитиколин	
г	эксеместан	

67. К симптомам климакса относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эмоциональная нестабильность	+
б	приливы	+
в	гиперплазия эндометрия	
г	нарушение сна	+

68. В репродуктивной системе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эстрогены секретируются гранулезными клетками фолликула	+
б	цитозол-рецепторы эндометрия обладают строгой специфичностью к половым гормонам	+
в	агонисты допамина вызывают усиление выделения пролактина	
г	либерины секретируются передней долей гипофиза	

69. J. Klijn применил аГнРГ вместо хирургической овариоэктомии у женщин с метастатическим РМЖ и сохраненной менструальной функцией в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1982 году	+
б	1973 году	
в	1977 году	
г	1896 году	

70. Какие из перечисленных ниже препаратов для лечения РМЖ следует применять только совместно с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (лекарственной овариальной супрессией) в пременопаузе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винкристин	
б	тамоксифен	
в	метотрексат	
г	летрозол	+
д	5-фторурацил	

71. Какой тип противоопухолевого лечения не имеет повышенного риска развития постоянной аменореи у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«ABVD» у женщин < 32 лет	+
б	5-фторурацил	+
в	винкристин	+
г	тамоксифен	+

72. К группе промежуточного риска развития аменореи относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«CMF», «CEF», «CAF», «TAC × 6 циклов» ≥ 40 лет	
б	«АС х 4 цикла» у женщин ≤ 40 лет	
в	ALL-терапия	
г	«АС или ЕС × 4 цикла» → таксаны	+

73. Какой тип противоопухолевого лечения не имеет повышенного риска развития постоянной аменореи у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
б	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≥ 40 лет	
в	ABVD у женщин ≥ 32 лет	+
г	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела или циклофосфамид/бусульфан;	

74. К агонистам гонадотропин релизинг гормона относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	допамин	
б	бусерелин	+
в	пинеамин	
г	лейпрорелин	+

75. Какие из перечисленных ниже препаратов для лечения РМЖ следует применять только совместно с аналогами гонадотропин-релизинг-гормона (лекарственной овариальной супрессией) в пременопаузе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анастрозол	+
б	тамоксифен	
в	эксеместан	+
г	летрозол	+
д	фулвестрант	+

76. К симптомам климакса относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подъем температуры	
б	мигрень	+
в	гиперплазия эндометрия	
г	нарушение менструального цикла	+

77. Какой тип противоопухолевого лечения не имеет повышенного риска развития постоянной аменореи у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники	
б	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≤ 30 лет	+
в	ABVD у женщин ≥ 32 лет	+
г	метотрексат	+

78. Согласно классификации ВОЗ (1980), пременопаузой называют период:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	последнюю менструацию	
б	отрезок времени после последней менструации	
в	от окончания репродуктивного возраста до наступления менопаузы	+
г	период нарушения менструальной функции до последней менструации	

79. К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с ОС, относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастатическое поражение 2-3 ЛУ	
б	возраст 40 лет	
в	G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркёров.	+
г	снижение уровня эстрогенов после адъювантной химиотерапии.	

80. Впервые аГнРГ вместо хирургической овариэктомии применил:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	J. Klijn	+
б	C. Griffiths	
в	P. Ulrich	
г	G. Escher	

81. Кольпоцитологическое исследование:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	предусматривает взятие мазков из верхнебокового свода влагалища	+
б	используется для определения шеечного индекса	
в	позволяет определить фазу менструального цикла	+
г	проводится для оценки степени чистоты влагалища	

82. Для профилактики и лечения остеопороза у женщин, получающих гормонотерапию + ОС могут использоваться:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	специальная гимнастика	+
б	препараты кальция и витамин D3	+
в	бисфосфонаты	+
г	деносуаб	+

83. Какие из перечисленных ниже препаратов для лечения РМЖ следует применять только совместно с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (лекарственной овариальной супрессией) в пременопаузе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анастрозол	+
б	тамоксифен	
в	эверолимус	
г	метотрексат	
д	фулвестрант	+

84. К агонистам гонадотропин релизинг гормона относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трипторелин	+
б	бусерелин	+
в	гозерелин	+
г	лейпрорелин	+

85. В постменопаузе основными источниками эстрогенов являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	яичники	
б	гипоталамус	+
в	надпочечники	+
г	жировая ткань	+

86. В пременопаузе основными источниками эстрогенов являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	яичники	+
б	гипоталамус	+
в	надпочечники	+
г	жировая ткань	+

87. Нобелевскую премию по теме «Эндокринно-обусловленная регрессия рака» получил:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	F. Courmelles	
б	R. Luft	
в	P. Ulrich	
г	E. Jensen	
д	C. Huggins	+

88. Необратимая овариальная супрессия (кастрация) была впервые выполнена в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1986	
б	1896	+
в	1922	
г	1966	

89. В схему «СМФ» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфамид, митомицин, 5-фторурацил	
б	цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил	
в	циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил	+
г	циклофосфамид, метотрексат, фторафур	

90. В схему «ТАС» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доцетаксел, дакарбазин, циклофосфамид	
б	доцетаксел, доксорубин, цисплатин	
в	доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид	+
г	дакарбазин, доксорубин, циклофосфамид	

91. В схему «ВЕАСОРР» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон	+
б	этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон	
в	блеомицин, этопозид, доцетаксел, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон	
г	блеомицин, этопозид, доксорубин, цисплатин, винкристин, прокарбазин, преднизолон	

92. В схему «АВVD» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфамид, блеомицин, винбластин, дакарбазин	
б	адриамицин, блеомицин, винбластин, доксорубин	
в	адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин	
г	адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин	+

93. В схему «СНОР» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизолон	+
б	циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, винбластин, преднизолон	
в	циклофосфамид, гидроксидаунорубицин доксорубицин, винкристин, преднизолон	+
г	цисплатин, доксорубицин, онковин, преднизолон	

94. В схему «САФ» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин, адриамицин, 5-фторурацил	
б	циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил	
в	циклофосфамид, адриамицин, фторафур	
г	циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил	+

95. В схему «СЕФ» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин, эпирубицин, 5-фторурацил	
б	циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил	+
в	циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил	
г	циклофосфамид, эпирубицин, фторафур	

96. В схему «СVP» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин, винкристин, преднизолон	
б	циклофосфамид, винбластин, преднизолон	
в	циклофосфамид, винкристин, преднизолон	+
г	циклофосфамид, винкристин, паклитаксел	

97. В схему «АС» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	адриамицин, циклофосфамид	
б	доксорубицин, цисплатин	
в	доксорубицин, циклофосфамид	+
г	адриамицин, карбоплатин	

98. В схему «ЕС» включены следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	адриамицин, циклофосфамид	
б	доксорубицин, цисплатин	
в	эпирубицин, циклофосфамид	+
г	адриамицин, карбоплатин	

99. К ингибиторам тирозинкиназ относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эрлотиниб	+
б	авастин	
в	герцептин	
г	цетуксимаб	

100. К ингибиторам тирозинкиназ относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	авастин	
б	иматиниб	+
в	герцептин	
г	цетуксимаб	

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В. М., Коротько Г. Ф. Физиология человека. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. – 2003. – 656 с.
2. Семиглазов В. Ф., Палтуев Р. М., Манихас А. Г. и др. Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Российское общество онкомаммологов» по диагностике и лечению рака молочной железы. – СПб. – 2017. – 397 с.
3. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – Том. 7. – 105–134 с.
4. Beatson G., Edin M. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment of illustrative cases // Lancet. – 1896. – P. 104-107.
5. Bines J., Oleske D. and Cobleigh M. 96137544 Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // Maturitas, – 1996, – Vol. 25(2). – P. 156-157.
6. Burstein H. J., Lacchetti C., Anderson H. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression // Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 1689-1701.
7. Coates A., Winer E., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26. – P. 1533-1546.
8. Coelingh Bennink H. J., Verhoeven C., Dutman A. E. The use of high-dose estrogens for the treatment of breast cancer // Maturitas. – 2017. – Vol. 95. – P. 11-23.
9. Cole M., Jones C., Todd I. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46474 // Br J Cancer. – 1971. – Vol. 25. – P. 270-275.
10. De Courmelles. F. La radiothérapie combinée du sein et des ovaires contre les tumeurs du sein // Compt. rend. Acad. d. sc. – 1922. – Vol. 174. – P. 503.
11. De Vos M., Devroey P. and Fauser B. Primary ovarian insufficiency // The Lancet. – 2010. – Vol. 376(9744). – P. 911-921.

12. Escher G., Heber J., Woodard H. et al. Newer Steroids in the treatment of advanced mammary carcinoma // In White A (ed): Symposium on Steroids in Experimental and Clinical Practice Philadelphia, Blakiston Co. – 1951. – P 375-378, 396-405.
13. Francis P.A., Regan M. M., Fleming G. F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 36-46.
14. Gradishar W., Anderson B., Balassanian R. NCCN guidelines Breast Cancer version 1.2016 // J Natl Compr Canc Netw. – 2015. – Vol. 13(12). – P. 75-85.
15. Griffiths C. T., Hall T. C., Saba Z. et al. Preliminary trial of aminoglutethimide in breast cancer // Cancer. – 1973. – Vol. 32. – P. 31-37.
16. Haddow A., Watkinson J., Paterson E. et al. Influence of synthetic estrogens on advanced malignant disease Br. // Med. J. – 1944. – Vol. 2 (4368). – P. 393-398.
17. Hadji P., Coleman R. E., Wilson C. et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG // Journal of Bone Oncology. – 2017. – Vol. 7. – P. 1-12.
18. Horwitz K., Wei L., Sedlaker S. et al. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review // Recent Prog Horm Res. – 1985. – Vol. 41. – P. 249-316.
19. Howell A., DeFriend D., Robertson J. et al. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. //Lancet. – 1995. – Vol. 345(8941). – P. 129-130.
20. Huggins C., Dao T. Adrenalectomy and oophorectomy in treatment of advanced carcinoma of the breast // J Am Med Assoc. – 1953. – Vol. 151(16). – P. 1388-1394.
21. Klijn J. G. M., de Jong F. H. Treatment with luteinising hormone releasing hormone analogue (Buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer // Lancet. – 1982. – P. 1213-1216.
22. Lambertini M. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting // BMC Medicine. – 2016. – Vol. 14. – P. 1.
23. Luft R., Olivecrona H. Hypophysectomy in man; experiences in metastatic cancer of the breast // Cancer. – 1955. – Vol. 8(2). – P. 261-270.

24. Pagani O., Regan M. M., Walley B. A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P.107-108.
25. Pagani O., O’Neill A., Castiglione M., Gelber R., Goldhirsch A., Rudenstam C., Lindtner J., Collins J., Crivellari D., Coates A., Cavalli F., Thurlimann B., Simoncini E., Fey M., Price K. and Senn H. 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 // *European Journal of Cancer.* – 1998. – Vol. 34(5) – P. 632-640.
26. Parulekar W. Incidence and Prognostic Impact of Amenorrhea During Adjuvant Therapy in High-Risk Premenopausal Breast Cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study–NCIC CTG MA.5 // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23(25) – P. 6002-6008.
27. Regan MM, Francis PA, 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. – Vol. 34. – P. 2221–2231.
28. 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 // *Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1601–1610.
29. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol.26 (Suppl 5). – P. v8-v30.
30. Stearns V, Schneider B, Henry N, Hayes D and Flockhart D. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants // *Nature Reviews Cancer.* – 2006. – Vol. 6(11). – P. 886-893.
31. Su H., Sammel M., Velders L., Horn M., Stankiewicz C., Matro J., Gracia C., Green J. and DeMichele A. Association of cyclophosphamide drug–metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors // *Fertility and Sterility* – 2010. – Vol. 94(2). – P. 645-654.
32. Swain S., Land S. R., Ritter M. et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel

arm of NSABP B-30 trial Breast Cancer // RES Treat. – 2009. – Vol. 113. – P. 315-320.

33. Torino F., Barnabei A., De Vecchis L., Sini V., Schittulli F., Marchetti P. and Corsello S. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Critical Reviews in Oncology // Hematology*. – 2014. – Vol. 89(1). – P. 27-42.

34. Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34(14). – P. 1584-1593.

35. Ulrich P. Testosterone (hormone mâle) et son rôle possible dans le traitement de certains cancers du Sein, *Unio // Internat. Contra Cancrum*. – 1939. – Vol. 4. – P. 377.

ISBN 978-5-6041252-6-7



Подписано в печать 13.08.2018 г	Формат 60x84 ¹ / ₁₆	Цифровая	Печ.л. 2.6
Тираж 100 экз.	Заказ № 02/08	печать	

Типография «Фалкон Принт»
(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: falconprint.ru)

