

Роль овариальной супрессии в адъювантной терапии рака молочной железы

М. С. Рубан, Ю. Б. Карагодина, Л. В. Болотина, А. А. Качмазов, А. Л. Корниецкая, В. В. Савчина, С. Ф. Евдокимова, А. А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Адъювантная эндокринная терапия является неотъемлемым компонентом лечения резектабельного люминального рака молочной железы. Стандартом в течение многих лет было назначение монотерапии тамоксифеном или ингибиторов ароматазы, однако недавние исследования показали, что добавление овариальной супрессии статистически значительно увеличивает показатели выживаемости у пациенток с высоким риском рецидива и с факторами неблагоприятного прогноза. В данном обзоре литературы мы проанализировали последние данные, касающиеся роли овариальной супрессии в адъювантной терапии гормон-положительного рака молочной железы. Подавление функции яичников является наиболее эффективным у молодых пациенток (до 35 лет) в пременопаузе при наличии факторов неблагоприятного прогноза (показания к [нео-]адъювантной ХТ, G3 и др.) Авторами было отмечено, что использование ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена у данной подгруппы значительно снижало риск рецидива рака молочной железы. Овариальная супрессия, в особенности в комбинации с ингибиторами ароматазы, сопровождалась увеличением частоты нежелательных побочных явлений, в частности остеопороза и переломов костей, которая может быть снижена путем назначения адекватной сопроводительной терапии ОМА. Оптимальная продолжительность подавления функции яичников также не определена, однако, учитывая результаты крупных клинических исследований, проведение двухлетнего курса представляется оптимальным. В проведенных протоколах не было отмечено значимого влияния временной овариальной супрессии на вероятность последующей беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, адъювантная терапия, гормональная терапия, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of ovarian suppression in adjuvant treatment of breast cancer

M. S. Ruban, Yu. B. Karagodina, L. V. Bolotina, A. A. Kachmazov, A. L. Kornietskaya, V. V. Savchina, S. F. Evdokimova, A. A. Fedenko

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Adjuvant endocrine therapy is an integral component of treatment for resectable luminal breast cancer. Tamoxifen or aromatase inhibitors monotherapy has been the standard of practice for many years. However, recent studies have shown that the addition of ovarian suppression statistically significantly increases survival rates in patients at high risk for recurrence and with poor prognosis factors. In this literature review, we summarized recent data regarding the role of ovarian suppression in adjuvant therapy for hormone-positive breast cancer. Suppression of ovarian function was most effective in young patients (< 35 years) in the premenopausal stage when adverse prognostic factors were present (indications for (neo)adjuvant CT, G3, etc.) The authors noted that using of aromatase inhibitors instead of tamoxifen in this subgroup significantly reduced the risk of breast cancer recurrence. Ovarian suppression, especially in combination with aromatase inhibitors, was accompanied by an increase in the incidence of adverse side effects, particularly osteoporosis and bone fractures, which can be reduced by prescribing adequate accompanying therapy with OMA. The optimal duration of ovarian function suppression has also not been determined, but a two-year course seems optimal, given the results of large clinical trials. In the protocols performed, there was no significant effect of temporary ovarian suppression on the likelihood of subsequent pregnancy.

KEYWORDS: breast cancer, adjuvant therapy, endocrine therapy, ovarian suppression, aromatase inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно базе данных GLOBOCAN, в 2020 году в мире было выявлено 2,3 миллиона новых случаев PMЖ. Это заболевание является второй по значимости причиной смертности женщин от рака во всем мире: в 2020 году было зарегистрировано 685 тысяч смертей. На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости PMЖ в различных возрастных группах. Согласно

Cathcart-Rake и соавт., подобная тенденция отмечается в том числе среди женщин моложе 40 лет [1]. Неблагоприятная прогностическая роль выявления заболевания в молодом возрасте известна в течение длительного времени. Так, в работах Adami и соавт., относящихся к 90-м годам прошлого века, сообщается о 13 %-ном относительном снижении 5-летней выживаемости у пациенток с PMЖ в возрасте от 30 до 40 лет по сравнению с группой от 45 до 49 лет [2]. Несмотря на появление более эффективных

методов лечения, согласно крупнейшей базе данных SEER, в период с 2010 по 2015 год по-прежнему отмечалось относительное снижение 5-летней общей выживаемости в когорте пациенток моложе 40 лет. Согласно информации Американского онкологического общества, с 1989 по 2019 год число женщин, умерших от рака молочной железы, сократилось на 42% благодаря раннему выявлению и совершенствованию подходов к лечению. Однако при анализе отдельных возрастных групп с 2007 года эта положительная динамика отмечается в основном у пациенток в возрасте 50 лет и старше, в то время как в группе до 50 лет данный показатель не изменился [3].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, которое включает несколько подтипов с различным течением, биологическими характеристиками, подходами к лечению и клиническими исходами. Большинство опухолей являются гормон-положительными (HR+) и не имеют амплификации гена *HER2/neu*. Эта подгруппа пациенток составляет 65% среди женщин моложе 50 лет и 75% среди женщин старше 50 лет. Одним из неотъемлемых компонентов лечения HR+ РМЖ является гормональная терапия (ГТ), в основе которой лежит подавление взаимодействия эстрогенов с рецепторами опухолевых клеток и образования стимулирующих комплексов [4–9]. Абсолютному большинству больных с ранними стадиями люминального рака молочной железы показано проведение адъювантной эндокринной терапии. В последние десятилетия прогноз для данной группы пациентов значительно улучшился, что в том числе связано с совершенствованием гормонотерапии, которая претерпела значительные изменения за свою почти полуторавековую историю развития.

Одно из первых упоминаний о возможной связи гормонов и РМЖ датируется 1896 годом, когда британский хирург G. Beatson сообщил об улучшении состояния пациентки с местнораспространенным раком молочной железы после выполнения двусторонней овариэктомии. Подобная стратегия была принята многими хирургами, и овариэктомия долгие годы оставалась одним из самых эффективных методов лечения неоперабельного РМЖ [10].

Следующим шагом в развитии гормональной терапии РМЖ стало создание нестероидных антиэстрогенов в 1960 году после идентификации рецептора эстрогена (ER) благодаря работам Jensen и Huggins [11, 12]. Тамоксифен, селективный модулятор ER, продемонстрировал выраженный противоопухолевый ответ и относительно хороший профиль безопасности у пациенток с метастатическим HR+ РМЖ [13]. Полученные результаты побудили National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) провести в 1981 году проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивался тамоксифен в качестве адъювантной терапии у пациенток с люминальным раком молочной железы. Результаты данного ключевого исследования показали увеличение общей 5-летней выживаемости на 20% в группе тамоксифена в сравнении с плацебо [14]. Метаанализ, проведенный Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), убедительно продемонстрировал снижение смертности от РМЖ на 31%

у больных, получавших тамоксифен, причем преимущество было отмечено только у пациенток с HR+-опухольями [15]. Однако известно, что длительное применение данного препарата связано с многочисленными побочными эффектами вследствие его частичного эстрогеноподобного воздействия на эндометрий и сердечно-сосудистую систему. Во многих исследованиях сообщалось о повышении относительного риска развития рака эндометрия при приеме тамоксифена более чем в 2,5 раза [16]. Одним из наиболее серьезных побочных эффектов, связанных с эстрогеноподобным действием тамоксифена на сердечно-сосудистую систему, является увеличение частоты тромбоэмболических событий [17].

Дальнейший прогресс в развитии гормональной терапии РМЖ был связан с открытием ингибиторов ароматазы (ИА). Вследствие неполной блокады сигнальных путей эстрогена у женщин в постменопаузе при применении тамоксифена, в начале 1970 годов Schwarzel и соавт. изучили альтернативный подход к воздействию на продукцию гормона путем подавления фермента ароматазы [18, 19]. Этот подход стал стандартом для лечения женщин в постменопаузе на основании результатов ряда клинических исследований, продемонстрировавших большую эффективность ИА по сравнению с тамоксифеном [20–23].

С 1980 годов началось изучение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в рамках терапии люминального РМЖ. Первоначально данная группа препаратов предназначалась для лечения первичного бесплодия или эндометриоза. Благодаря работам Harvey (1981, 1984), de Jong (1982, 1985), Waxman (1985), William (1986) было отмечено, что аГнРГ вызывали десенсибилизацию рецепторов гипофиза и подавление функции яичников [24]. В 1982 году Klijn сообщил о снижении эстрадиола до постменопаузальных уровней у пациенток в пременопаузе с метастатическим РМЖ при применении бусерелина [25].

В настоящий момент в адъювантном лечении HR+ РМЖ важен правильный выбор оптимальной тактики ГТ, который обычно основывается на ряде факторов, включая менопаузальный статус и профиль побочных эффектов лекарственных препаратов. Существуют ряд потенциальных стратегий, нацеленных на гормональный путь, которые можно разделить по механизму действия. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ), такие как тамоксифен и ралоксифен, являются смешанными агонистами / антагонистами РЭ. В молочной железе тамоксифен действует как антагонист, что приводит к прекращению транскрипции эстроген-регулируемых генов и подавлению пролиферативного эффекта, но в то же время оказывает агонистическое действие на эндометрий, вызывая его гиперплазию. Ингибиторы ароматазы (ИА) уменьшают внеовариальную продукцию эстрогенов, подавляя их периферическую конверсию из андрогенов, ингибируя фермент ароматазу [22, 26, 27]. СМРЭ могут использоваться вне зависимости от функции яичников, но при наличии факторов высокого риска рецидива, согласно общепризнанным стандартам, необходимо рассмотреть добавление к ним овариальной супрессии (ОС). Ингибиторы ароматазы рекомендовано назначать пациенткам

в постменопаузе, так как основным источником эстрогенов после прекращения функции гонад служит внеовариальное преобразование андрогенов. У пременопаузальных женщин при назначении ИА для осуществления полной блокады и овариального, и периферического путей требуется проведение ОС [28–31].

Ранний рак молочной железы

Под термином «ранний (первично операбельный) РМЖ» понимают рак стадии I–IIA, который не распространяется за пределы молочной железы или подмышечных и подключичных лимфатических узлов. По оценкам ВОЗ, за последние три десятилетия показатели выживаемости при РМЖ улучшились отчасти благодаря более раннему выявлению и усовершенствованию методов лечения. Тем не менее отмечается стойкая тенденция к «омоложению» раннего рака молочной железы. Согласно данным Partin (2021), пятилетняя выживаемость при локальном (ограничен только молочной железой) и местнораспространенном (при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов) раке молочной железы составляет 98,9 и 85,7% соответственно [32]. Однако, несмотря на высокие показатели выживаемости, пациентки с ранним РМЖ часто испытывают тяжелое бремя физических и психологических симптомов спустя долгое время после окончания лечения. На American Society of Breast Surgeons Annual Meeting в 2021 году были представлены данные работы, проведенной Neuman и соавт. В исследование включили 101 женщину с HR+-раком молочной железы стадии I–II – популяцию пациентов с низким риском рецидива, не получавших химиотерапию. Хирургическое лечение было выполнено 71% больных, а 87% получали гормональную терапию. Результаты опроса показали, что почти 50% пациенток с ранним РМЖ сообщили о трех или более клинически значимых нежелательных симптомах. Наиболее часто встречались приливы, связанные с гормональной терапией, усталость, боль в спине и суставах, эмоциональное беспокойство. Из послеоперационных побочных эффектов в основном отмечались лимфедема и боли в области послеоперационной раны [33].

Ранний РМЖ является одним из значимых факторов инвалидизации женщин трудоспособного возраста. Согласно данным Ekenga и соавт., значимая часть пациенток испытывает сложности с последующим трудоустройством, оплатой медицинских расходов, а также социальной реабилитацией [34]. Учитывая высокую общественную и экономическую значимость РМЖ, необходимо при выборе лечебной тактики стремиться к индивидуализации подхода к пациенту [35].

Роль овариальной супрессии

Термин «ОС» подразумевает подавление функции яичников, которое может быть достигнуто несколькими способами. Первым и самым надежным методом является хирургический – выполнение двусторонней овариэктомии. В данном случае эффективность овариальной супрессии достигает практически 100%, но приводит к необратимому климаксу и утрате возможности деторождения, что, в осо-

бенности у молодых женщин, сопряжено со значительным снижением качества жизни и даже увеличением смертности. Согласно данным Росса и соавт., выполнение пациенткам двусторонней овариэктомии статистически значимо увеличивало смертность, в особенности в когорте женщин моложе 45 лет по сравнению с более старшей подгруппой, что объясняется авторами наступлением ранней менопаузы с сопутствующими сердечно-сосудистыми и неврологическими расстройствами (ОР = 1,67; 95% ДИ: 1,16–2,40; $p = 0,006$) [36]. Кроме того, выполнение хирургического пособия может нести риски развития послеоперационных осложнений. Другим вариантом достижения овариальной супрессии является радиоиндуцированная абляция, которая характеризуется высоким риском отсроченных побочных явлений и в настоящее время используется крайне редко. Наиболее предпочтительным методом ОС является обратимое подавление овариальной функции с помощью аГнРГ. Препараты данного класса осуществляют блокаду гонадотропной функции гипофиза, что, по механизму отрицательной обратной связи, способствует уменьшению высвобождения ЛГ и ФСГ, а это, в свою очередь, приводит к ингибированию продукции эстрогена в яичниках и снижению концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений [37–39].

Согласно данным Andriyanto (2022), двусторонняя овариэктомия и использование аГнРГ равноэффективны. В проведенное ретроспективное когортное исследование было включено 100 пациенток в пременопаузе с HR+ РМЖ, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, из которых 50 в послеоперационном периоде получали аГнРГ, а 50 выполнили двустороннюю овариэктомию. Между группами не было существенных отличий в отношении частоты местных рецидивов ($p = 0,408$), отдаленного метастазирования ($p = 0,419$) и 5-летней общей выживаемости [40]. Полученные результаты также согласуются с работами, проведенными Suh (2017) и Hsieh (2016), которые продемонстрировали, что как фармакологическая, так и хирургическая супрессия яичников были эффективны и приводили к одинаковым показателям общей выживаемости [41, 42].

В настоящий момент, согласно текущим клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР), возможно рассмотрение назначения овариальной супрессии у пациенток с сохранной функцией яичников при наличии факторов высокого риска рецидива, таких как размер первичной опухоли T 3–4, наличие метастатического поражения лимфатических узлов, низкая дифференцировка опухоли, выявление гиперэкспрессии / амплификации *HER2/neu*, высокий уровень Ki-67, выраженная лимфоваскулярная инвазия. Тем не менее однозначные показания о необходимости проведения ОС в различных клинических ситуациях отсутствуют. В зарубежных практических рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и European Society for Medical Oncology (ESMO) алгоритмы назначения адъювантного лечения выстроены с использованием предиктивных систем анализа экспрессии генов (Oncotype Dx, MammaPrint), которые

обеспечивают наиболее точную идентификацию генетических подтипов рака молочной железы. В отечественной клинической практике отсутствует возможность рутинного использования данных систем, что требует более точного определения показаний к проведению ОС с учетом суррогатных молекулярно-биологических подтипов РМЖ.

Первые крупные рандомизированные контролируемые исследования SOFT и TEXT, посвященные изучению эффективности и безопасности ОС у женщин в менопаузе, были инициированы в 2003 году. В оба исследования суммарно было включено более 5700 женщин в менопаузе с ранним люминальным РМЖ, подавляющее большинство из которых имели HER2/neu – отрицательный статус. В исследовании SOFT пациентки были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на три группы в зависимости от варианта ГТ: 5 лет адъювантной терапии только тамоксифеном, тамоксифен с подавлением функции яичников, ОС в сочетании с эксместаном. Дизайн исследования TEXT был аналогичным, но в нем не было отдельной группы для монотерапии тамоксифеном – все женщины получали овариальную супрессию трипторелином и были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы тамоксифена или эксместана. Первичной конечной точкой обоих исследований была безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичной – общая выживаемость (ОВ).

Первоначально согласно анализу 5-летних данных подавление овариальной функции в сочетании с тамоксифеном не привело к статистически значимому увеличению БРВ. Однако с увеличением сроков наблюдения, согласно результатам, опубликованным через 8 лет (табл. 1), было отмечено, что добавление ОС к тамоксифену, по сравнению с монотерапией, улучшало показатели безрецидивной (83,2% против 78,9%; ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,93; $p = 0,009$) и общей выживаемости (93,3% против 91,5%; ОР = 0,67; 95% ДИ: 89,4–93,2%; $p = 0,001$). Также подавление яичников в сочетании с эксместаном было эффективнее (БРВ 86,8% против 82,8%; ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,67–0,90; $p < 0,001$), чем в сочетании с тамоксифеном. При подгрупповом анализе единственная значимая гетерогенность в лечении была связана с HER2/neu-статусом. Результаты показали большую пользу от добавления ОС к тамоксифену у женщин с HER2/neu – положительным РМЖ (ОР = 0,41; 95% ДИ: 0,22–0,75), чем среди пациенток с HER2/neu – отрицательным заболеванием (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,67–1,04; $p = 0,040$). Применение эксместана с подавлением функции яичников более эффективно у больных с HER2/neu – негативным статусом, чем комбинация с тамоксифеном (БРВ 88,1% против 82,7%; ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,60–0,83). Нежелательные явления III степени и выше были зарегистрированы у 24,6% больных при монотерапии, 31,0% – в группе тамоксифена + ОС и 32,3% – в группе эксместана + ОС. Наиболее выраженные различия отмечались в частоте развития остеопороза – 3,9% при монотерапии тамоксифеном, 7,2% – при сочетании тамоксифена с ОС и 14,8% – в группе с эксместаном. Клинико-патологической характеристикой с наибольшим вкладом в увеличение риска рецидива являлось поражение четырех или более лимфоузлов, далее следовали степень дифференцировки

Таблица 1
Восьмилетняя безрецидивная выживаемость в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адъювантной ГТ

	SOFT		TEXT	
	ХТ	Без ХТ	ХТ	Без ХТ
Тамоксифен	71,4%	87,4%	-	-
Тамоксифен + ОС	76,7%	90,6%	78,2%	89,1%
Эксместан + ОС	80,4%	92,5%	84,2%	92,7%

опухоли G2–3 и молодой возраст. Метастатическое поражение 1–3 регионарных лимфоузлов, размер опухоли более 2 см, экспрессия рецепторов прогестерона менее 20% и Ki-67 более 26% также увеличивали риск рецидива заболевания, но в меньшей степени. Как и ожидалось, большинство отдаленных рецидивов возникало среди пациенток, которым было показано назначение адъювантной химиотерапии. Значительный выигрыш от проведения ОС был получен в когорте участниц, которые после проведенной химиотерапии оставались в менопаузе. В этом случае уровень БРВ, наблюдаемый при применении тамоксифена в сочетании с ОС, был на 5,3% выше, чем при монотерапии, и на 9,0% – выше при применении эксместана с подавлением функции яичников [37, 43–47]. Эти данные также согласуются с другими исследованиями, по результатам которых было выявлено положительное прогностическое влияние аменореи, индуцированной химиотерапией, у менопаузальных женщин с ранним HR+ РМЖ [48–50].

В 2021 году на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио были представлены обновленные данные исследований SOFT и TEXT после 12 и 13 лет наблюдения соответственно (табл. 2). Двенадцатилетняя выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) в рандомизированном контролируемом исследовании SOFT составила 87,8% при использовании эксместана с подавлением функции яичников, 86,2% – при использовании тамоксифена в комбинации с ОС и 84,8% – при использовании только тамоксифена. Объединенный анализ обоих исследований выявил статистически значимую разницу ВБОМ на 1,8% в пользу эксместана с овариальной супрессией по сравнению с комбинацией с тамоксифеном ($p = 0,030$). После 13 лет медианного наблюдения существенной разницы в общей выживаемости между двумя группами лечения не наблюдалось. У пациенток в исследовании SOFT, не получавших химиотерапию и соответственно не имевших значимых факторов неблагоприятного прогноза, добавление ОС к адъювантной гормональной терапии существенно не повлияло на отдаленные результаты лечения. Показатели 12-летней общей выживаемости составили 95,8, 95,2 и 97,1% соответственно. Среди женщин, которым была показана послеоперационная ХТ, ВБОМ составила 75,1% при применении только тамоксифена, 77,7% – при применении тамоксифена с подавлением функции яичников и 79,6% – при применении эксместана вместе с овариальной супрессией. Отмечалась положительная тенденция в отношении показателей 12-летней общей выживаемости (78,9, 83,6 и 82,9% соответственно). В исследовании TEXT

Таблица 2
Двенадцатилетняя выживаемость без отдаленных метастазов и общая выживаемость в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адьювантной ПТ

	SOFT	TEXT	SOFT	TEXT
	Выживаемость без отдаленных метастазов		Общая выживаемость	
Эксеместан + ОС	79,6%	84,7%	82,9%	87,0%
Тамоксифен + ОС	77,7%	82,3%	83,6%	84,4%

Таблица 3
Двенадцатилетняя ВБОМ и ОВ в когорте пациенток с наличием показаний к (нео)адьювантной ХТ в исследованиях SOFT и TEXT при различных вариантах адьювантной ПТ

	SOFT		TEXT	
	ВБОМ	ОВ	ВБОМ	ОВ
Тамоксифен	75,1%	78,9%		
Тамоксифен + ОС	77,7%	83,6%	82,3%	84,4%
Эксеместан + ОС	79,6%	82,9%	84,7%	87,0%

у пациенток, получавших химиотерапию, ВБОМ составила 84,7% при применении эксеместана с подавлением функции яичников и 82,3% – при применении тамоксифена с ОС. Общая выживаемость составила 87,0 и 84,4% соответственно. Также необходимо отметить выраженные преимущества в группах высокого риска (pN+, опухоль размерами более 2 см и т. д.). Двенадцатилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость улучшились на 7,4 и 2,7% соответственно у пациенток с распространенностью метастазов pN 1a и на 10,6 и 4,5% соответственно – у пациенток с опухолями более 2 см. Таким образом, наибольшую пользу от овариальной супрессии получили пациентки моложе 35 лет с факторами неблагоприятного прогноза (наличие показаний к [нео]-адьювантной ХТ [табл. 3], G3 и др.) В данных подгруппах проведение ОС обеспечило абсолютное увеличение общей выживаемости примерно на 10% по сравнению с монотерапией тамоксифеном, а применение эксеместана в комбинации с ОС улучшало результаты не менее чем на 15% [51].

Согласно результатам крупного метаанализа, проведенного EBCTCG, в который вошли сведения, полученные не только в исследованиях SOFT и TEXT, но и в других крупных исследованиях, таких как ABCSG XII и НОВОЕ (суммарно 7030 пациенток), у пременопаузальных женщин назначение ОС с ингибиторами ароматазы может быть предпочтительнее комбинации с тамоксифеном. В метаанализе оценивали преимущество назначения ИА или тамоксифена у женщин в пременопаузе с HR+ раком молочной железы ранних стадий в комбинации с овариальной супрессией. Терапия проводилась в течение 3 (ABCSG-12) или 5 лет (SOFT, TEXT и НОВОЕ). Общая медиана наблюдения составила 8 лет. По результатам метаанализа исследователи пришли к выводу, что использование ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена у женщин в пременопаузе, которым проводится овариальная супрессия, снижает риск рецидива рака молочной железы примерно на 21% и появления отдаленных метастазов – на 17% [52–55].

В настоящее время не определена оптимальная продолжительность подавления овариальной функции. В исследовании ASTRRA пациенткам проводился короткий курс ОС. В это исследование было включено 1298 женщин в пременопаузе с ранним HR+ раком молочной железы. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы приема только тамоксифена на протяжении 5 лет или с добавлением гозерелина в течение 2 лет. Первичной конечной точкой была ВБР, а вторичной – ОВ. Более ранний анализ ASTRRA при 5-летнем наблюдении показал уровень безрецидивной выживаемости 89,9% для тамоксифена с ОС по сравнению с 87,2% в группе только тамоксифена. При более длительной медиане наблюдения в 106,4 месяца продолжает наблюдаться статистически значимое снижение безрецидивной выживаемости в группе тамоксифена с овариальной супрессией (85,4% против 80,2%; ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,51–0,87). Эти результаты были рассчитаны с момента включения пациентов в исследование, однако при расчете с момента рандомизации показатели безрецидивной выживаемости составили 84,1 и 78,1% соответственно, с абсолютной разницей 6,0%. Также отмечалась положительная тенденция в отношении различий в общей выживаемости, 96,5% в группе с ОС против 95,3% в группе монотерапии (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,486–1,253). Представленные данные по ASTRRA согласуются с результатами протоколов SOFT и ABCSG-12 за исключением длительности проведения овариальной супрессии (2, 3 и 5 лет соответственно). Принимая во внимание схожие показатели ВБП и ОВ в данных исследованиях, а также вероятное снижение частоты побочных эффектов, можно предположить, что более короткая длительность ОС (на протяжении 2 лет) в комбинации с тамоксифеном предпочтительнее [56, 57].

Учитывая значительное улучшение отдаленных результатов лечения в группе молодых пациенток с люминальным РМЖ, в последнее время большое внимание уделено вопросу о возможности использования подавления функции яичников с эндокринной терапией в качестве альтернативы ХТ у отдельных женщин с ранним HR+ РМЖ в пременопаузе. Потенциальный отказ от химиотерапии в этой подгруппе пациенток в перспективе позволит избежать серьезных побочных эффектов и имеет важные клинические последствия для качества жизни, включая сохранение фертильности. В настоящее время существует несколько геномных тестов, таких как EndoPredict, MammaPrint, Oncotype Dx, и Prosigna (PAM50), имеющих прогностическое значение. Однако проспективные данные доступны лишь для двух из них – анализа 70 генов (MammaPrint) и анализа 21 гена (Oncotype Dx), которые использовались в исследованиях TAILORx, MINDACT и RxPonder. Как TAILORx, так и MINDACT были разработаны для оценки того, могут ли женщины с ранним HR+ РМЖ с HER2/neu – отрицательным статусом, которые на основании клинико-патологических признаков были кандидатами на получение ХТ, отказаться от нее, если геномный риск при изучении их опухоли оказался промежуточным (Oncotype Dx) или низким (MammaPrint). В RxPonder, так же как и TAILORx, оценивали выживаемость без признаков инвазивного за-

болевания, но с использованием анализа 21 гена, и были специально ориентированы на пациентов с 1–3 пораженными лимфатическими узлами. По результатам данных исследований, IBCSG подтверждает, что если подобное тестирование доступно, необходимо выявлять пациенток в пременопаузе с низким / промежуточным геномным, но высоким клинико-патологическим риском рецидива, у которых можно безопасно отказаться от адъювантной химиотерапии в пользу рассмотрения варианта ОС в комбинации с гормональной терапией. Однако, несмотря на убедительные результаты, полученные в ходе испытаний, в настоящее время еще недостаточно критериев для более точного выделения данной подгруппы. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем появятся дополнительные сведения в отношении стратификации рисков, что будет основанием для более аргументированного суждения о пользе такого подхода [49, 50, 58, 59].

Нежелательные явления ОС

Крайне важным аспектом, требующим рассмотрения при назначении овариальной супрессии, является частота нежелательных явлений. Основные побочные эффекты ассоциированы с наступлением лекарственной менопаузы и включают в себя приливы, снижение либидо, диспареунию, изменения настроения и остеопороз. Согласно систематическому обзору 15 исследований с участием 11 538 женщин в пременопаузе с ранним HR+ раком молочной железы были получены неоднозначные данные в отношении нежелательных явлений, связанных с ОС. Подавление функции яичников несколько увеличивало частоту приливов, но не оказывало большого влияния на изменение настроения (OR = 1,60; 95% ДИ: 1,41–1,82; шесть исследований, 5581 пациентка). Лишь в одном протоколе отмечался повышенный риск развития остеопороза (определялся как T-критерий менее –2,5) вследствие проведения ОС при сроке наблюдения 5,6 лет (OR = 1,16; 95% ДИ: 1,10–28,82; 2011 женщин). В двух работах сообщалось об ухудшении показателей качества жизни (например, диспареуния, дневная и ночная потливость) у женщин, получавших овариальную супрессию. Однако в двух других исследованиях нежелательные явления в виде вазомоторных проявлений, снижения либидо, болей в костях и увеличения веса встречались независимо от подавления функции яичников [60]. Примечательно, что, согласно данным исследования SOFT, побочные эффекты со временем могут уменьшаться. У женщин, получавших терапию тамоксифеном в комбинации с ОС, первоначально отмечалась большая частота приливов в течение нескольких лет лечения, однако через 60 месяцев различий с группой монотерапии отмечено не было. Снижение либидо, а также проблемы со сном присутствовали в первые шесть месяцев, но со временем исчезли без дополнительной медикаментозной коррекции [61]. Также, по результатам ранее упомянутого метаанализа исследований ABCSG-12, SOFT, TEXT и НОВОЕ, частота переломов костей была выше при комбинации подавления функции яичников с ингибиторами ароматазы, чем с тамоксифеном (6,4% против 5,1%; OR = 1,27; 95% ДИ: 1,04–1,54; $p = 0,017$) [52]. Хорошо извест-

но, что менопауза ассоциирована с повышенным риском развития остеопороза. Эстроген ингибирует экспрессию факторов дифференцировки остеокластов и уменьшает потерю костями минеральной плотности. Согласно данным исследований, бисфосфонаты и другие остеомодифицирующие агенты (ОМА) являются высокоэффективной группой препаратов у пациенток в постменопаузе, которые не только способствуют снижению вероятности неблагоприятных костных событий, но и улучшают результаты в отношении выживаемости и частоты рецидивов [62–64]. Согласно данным Vani и соавт., более чем у 70% пациенток в процессе эндокринной терапии отмечается дефицит 25-гидроксивитамина D и Ca в сыворотке крови [65]. В ряде исследований была доказана выраженная положительная роль дополнительного назначения и витамина D₃ и препаратов кальция пациенткам, получающим ОС [66, 67]. Доказано, что женщинам в пременопаузе, которым проводится подавление овариальной функции, особенно в комбинации с ингибиторами ароматазы, показано назначение ОМА. Данная опция также отмечена в текущих клинических рекомендациях всех профессиональных онкологических сообществ [68–70].

Беременность у пациенток, которым показана ОС

Несмотря на то что молодые пациентки с люминальным раком молочной железы, получающие современную адъювантную эндокринную терапию, имеют отличные отдаленные результаты лечения, одной из главных проблем для них остается фертильность и возможность беременности после завершения противоопухолевого лечения. Согласно данным исследования Helping Ourselves-Helping Others (НОНО), около 51% женщин с диагнозом РМЖ были обеспокоены вопросами сохранения фертильности, поскольку многие из них не реализовали свою детородную функцию на момент постановки диагноза. У 26% пациенток эти опасения повлияли на решение о лечении, включая приверженность ГТ [71]. Несмотря на убедительные ретроспективные доказательства того, что беременность после РМЖ не повышает риск рецидива заболевания, особенно у пациенток с HR+-заболеванием, обсуждение вопроса о возможности беременности после постановки диагноза все еще остается проблематичным как для пациентов, так и для врачей [72, 73]. В настоящий момент в исследовании POSITIVE рассматривается возможность временного прерывания гормонотерапии. В POSITIVE было включено 518 пациенток, медиана возраста которых составляла 37 лет, 74,9% не имели детей на момент включения в исследование. При постановке диагноза у большинства женщин была I (46,8%) или II (46,4%) стадия заболевания. У 66% пациенток не отмечалось метастатического поражения регионарных лимфоузлов, а у 29,4% было поражено от 1 до 3 лимфоузлов. HER2/neu – негативный статус заболевания имели 73,7% участниц. Вариант гормонотерапии варьировался в зависимости от возраста: только тамоксифен был назначен 41,8% пациенток (33,9% – в возрасте до 35 лет, 43,7% – в когорте 35–39 лет и 50,0% женщин в группе 40–42 лет), тамоксифен + ОС – 35,4% (41,2, 31,1 и 34,7% соответственно), ИА + ОС – 15,9% женщин (15,3, 18,5,

11,9% соответственно). Ингибиторы ароматазы в комбинации с овариальной супрессией получали только 15,9%, что свидетельствует о том, что большинство клиницистов предпочитали комбинацию с тамоксифеном в этой популяции. Назначение эндокринной терапии изменилось с 2017 года, вероятно, в связи с результатами исследований SOFT и TEXT, которые продемонстрировали абсолютное улучшение всех исходов заболевания, включая общую выживаемость, за счет эскалации гормонотерапии путем использования комбинации ИА с ОС, что наиболее клинически значимо у пациенток с заболеванием более высокого риска. Результаты исследования POSITIVE могут послужить основой не только для будущих протоколов в этой области, но и для утверждения в клинической практике [74]. Существует мнение, что назначение овариальной супрессии снижает вероятность последующей беременности, однако, согласно данным Tang и соавт., отмечалась одинаковая частота наступления беременности в группах тамоксифена с ОС и только тамоксифена [75].

Выводы

1. Согласно результатам многочисленных крупных клинических исследований, добавление лекарственной овариальной супрессии к адъювантной гормонотерапии является наиболее эффективным вариантом лечения у молодых пациенток с HR+ РМЖ в пременопаузе при наличии факторов неблагоприятного прогноза.
2. Комбинация ОС с ингибиторами ароматазы показывает лучшие результаты в отношении общей выживаемости и вероятности предотвращения рецидивов заболевания, однако характеризуется более высоким риском развития нежелательных явлений, в особенности остеопороза. Более высокий риск различных нежелательных явлений, связанных с назначением ОС, может быть нивелирован посредством назначения адекватной сопроводительной терапии.
3. По имеющимся в настоящий момент данным мировой литературы, назначение ОС также не оказывает значительного влияния на фертильность и возможность беременности у молодых пациенток с люминальным РМЖ, которым показано назначение ОС. Данный вопрос, безусловно, требует более тщательного изучения в крупных клинических исследованиях.
4. Персонализированный подход к назначению адъювантной лекарственной терапии у пациенток с люминальным типом РМЖ во многом основывается на результатах молекулярно-биологического исследования с использованием различных предиктивных систем анализа экспрессии генов. При отсутствии возможности использования тест-систем в рутинной клинической практике показания к назначению или отказу от применения ОС в настоящий момент четко не регламентированы клиническими рекомендациями. Тем не менее, с учетом представленных результатов клинических исследований, представляется целесообразным обсуждение данной опции с каждой конкретной пациенткой при наличии как минимум одного фактора риска прогрессирования заболевания.

Список литературы / References

1. Cathcart-Rake E.J. et al. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. *JCO Oncol Pract.* 2021. Vol. 17, No. 6. P. 305–313.
2. Adami H.-O. et al. The Relation between Survival and Age at Diagnosis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society, 1986. Vol. 315, No. 9. P. 559–563.
3. DeSantis C.E. et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019. Vol. 69, No. 6. P. 438–451.
4. Pagani O. et al. Absolute Improvements in Freedom from Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 12. P. 1293–1303.
5. Ribnikar D. et al. Breast cancer under age 40: A different approach. *Curr Treat Options Oncol.* 2015. Vol. 16, No. 4. P. 16.
6. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022. Vol. 72, No. 1. P. 7–33.
7. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005. Vol. 365, No. 9472. P. 1687–1717.
8. Regan M.M. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol.* 2008. Vol. 19, No. 7. P. 1231–1241.
9. Bardia A., Hurvitz S. Targeted Therapy for Premenopausal Women with HR+, HER2– Advanced Breast Cancer: Focus on Special Considerations and Latest Advances. *Clinical Cancer Research.* 2018. Vol. 24, No. 21. P. 5206–5218.
10. Beatson G.T. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896. Vol. 15. P. 153–179.
11. Jensen E.V. From chemical warfare to breast cancer management. *Nat Med.* 2004. Vol. 10, No. 10. P. 1018–1021.
12. Ranu H.S., Burlin T.E., Hutton W.C. The effects of x-irradiation on the mechanical properties of skin. *Phys Med Biol.* 1975. Vol. 20, No. 1. P. 96–105.
13. Ward H.W. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J.* 1973. Vol. 1, No. 5844. P. 13–14.
14. Fisher B. et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004. Vol. 364, No. 9437. P. 858–868.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005. Vol. 365, No. 9472. P. 1687–1717.
16. Bergman L. et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet.* 2000. Vol. 356, No. 9233. P. 881–887.
17. Cutuli B. et al. Adjuvant tamoxifen in breast-cancer-treatment in postmenopausal women – occurrence of thromboembolic complications. *Oncol Rep.* 1994. Vol. 1, No. 1. P. 59–63.
18. Fisher B. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994. Vol. 86, No. 7. P. 527–537.
19. Jordan V.C. Tamoxifen: Toxicities and drug resistance during the treatment and prevention of breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995. Vol. 35. P. 195–211.
20. Meisel J.L. et al. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* American Society of Clinical Oncology, 2018. No. 38. P. 78–86.
21. Coombes R.C. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004. Vol. 350, No. 11. P. 1081–1092.
22. Baum M. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002. Vol. 359, No. 9324. P. 2131–2139.
23. Regan M.M. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12, No. 12. P. 1101–1108.
24. Höffken K., Kath R. The role of LH-RH analogues in the adjuvant and palliative treatment of breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2000. Vol. 153. P. 61–70.
25. Klijn J.G., de Jong F.H. Treatment with a luteinising-hormone-releasing-hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet.* 1982. Vol. 1, No. 8283. P. 1213–1216.
26. Puhalla S., Bhattacharya S., Davidson N.E. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol.* 2012. Vol. 6, No. 2. P. 222–236.
27. Belfiglio M. et al. Twelve-year mortality results of a randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early-stage breast carcinoma patients (SITAM 01). *Cancer.* 2005. Vol. 104, No. 11. P. 2334–2339.
28. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* Elsevier, 2019. Vol. 30, No. 8. P. 1194–1220.
29. Robertson J.F. et al. Combined endocrine effects of LHRH agonist (Zoladex) and tamoxifen (Nolvadex) therapy in premenopausal women with breast cancer. *Br J Surg.* 1989. Vol. 76, No. 12. P. 1262–1265.
30. Cuzick J. et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007. Vol. 369, No. 9574. P. 1711–1723.
31. Gnant M.F.X. et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25, No. 7. P. 820–828.
32. Parlin J.F. Special Considerations in Patients with Early-Stage Breast Cancer and Survivors. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2022. Vol. 49, No. 1. P. 195–208.
33. Low-Risk Breast Cancer Survivors Experience Long-Term Symptoms and Concerns. P. 4.
34. Ekenga C.C. et al. Early-stage breast cancer and employment participation after two years of follow-up: A comparison with age-matched controls. *Cancer.* 2018. Vol. 124, No. 9. P. 2026–2035.
35. de Oliveira N.P.D. et al. Functional Disability in Women Submitted to Breast Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017. Vol. 18, No. 5. P. 1207–1214.
36. Rocca W.A. et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology.* Elsevier, 2006. Vol. 7, No. 10. P. 821–828.
37. Francis P.A. et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 379, No. 2. P. 122–137.

38. Bernhard J. et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16, No. 7. P. 848–858.
39. Ingle C. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical...* 2010.
40. Andriyanto D. R. et al. Comparison of outcomes in patients with luminal type breast cancer treated with a gonadotropin-releasing hormone analog or bilateral salpingo-oophorectomy: A cohort retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022. Vol. 77. P. 103614.
41. Suh K. J. et al. KoreaMed Synapse. *Cancer Res Treat. Korean Cancer Association*, 2017. Vol. 49, No. 4. P. 1153–1163.
42. Hsieh A. H.-C. et al. Goserelin toxicities and preferences for ovarian suppression method in pre-menopausal women with breast cancer. *Internal Medicine Journal*. 2016. Vol. 46, No. 10. P. 1153–1159.
43. Francis P. A. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, No. 5. P. 436–446.
44. Pagani O. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, No. 2. P. 107–118.
45. Regan M. M. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*. 2013. Vol. 22, No. 6. P. 1094–1100.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015. Vol. 386, No. 10001. P. 1341–1352.
47. Bartlett J. M. S. et al. HER2 status predicts for upfront AI benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12,129 patients from ATAC, BIG 1–98 and TEAM with centrally determined HER2. *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 79. P. 129–138.
48. Zhou Q. et al. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: A meta-analysis of the literature. *Menopause*. 2015. Vol. 22, No. 10. P. 1091.
49. Sparano J. A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 379, No. 2. P. 111–121.
50. Piccart M. et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet Oncology*. Elsevier, 2021. Vol. 22, No. 4. P. 476–488.
51. Regan M. M. et al. Abstract GS2-05: Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *Cancer Research*. 2022. Vol. 82, No. 4 Supplement. P. GS2-05GS2-05 p.
52. Bradley R. et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: A patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*. Elsevier, 2022. Vol. 23, No. 3. P. 382–392.
53. Goss P. E. et al. Exemestane Versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer: NCIC CTG MA.27 – A Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, No. 11. P. 1398–1404.
54. Smith I. et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial.
55. Pan H. et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2017. Vol. 377, No. 19. P. 1836–1846.
56. Jiang M. et al. Adjuvant ovarian suppression for premenopausal hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine*. 2021. Vol. 100, No. 33. P. e26949.
57. Baek S. Y. et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial. *JCO. Wolters Kluwer*. 2022. Vol. 40, No. 16, suppl. P. 506–506.
58. Bus R. et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *JCO. Wolters Kluwer*, 2021. Vol. 39, No. 2. P. 126–135.
59. Arboleda B. et al. Ovarian Function Suppression: A Deeper Consideration of the Role in Early Breast Cancer and its Potential Impact on Patient Outcomes: A Consensus Statement from an International Expert Panel. *The Oncologist*. 2022. P. oyac101.
60. Bui K. T. et al. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. No. 3.
61. Ribí K. 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. *JCO. Wolters Kluwer*, 2016. Vol. 34, No. 14. P. 1601–1610.
62. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015. Vol. 386, No. 10001. P. 1353–1361.
63. Imam B. et al. Role of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis to Prevent Future Fractures: A Literature Review. *Cureus*. Vol. 11, No. 8. P. e5328.
64. Black D. M., Rosen C. J. *Clinical Practice*. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, No. 3. P. 254–262.
65. Arul Vijaya Vani S. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clinica Chimica Acta*. 2016. Vol. 459. P. 53–56.
66. Datta M., Schwartz G. G. Calcium and Vitamin D Supplementation and Loss of Bone Mineral Density in Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013. Vol. 88, No. 3. P. 10.1016/j.critrevonc.2013.07.002.
67. Thornton H. Calcium, vitamin D and Aromatase inhibitors. 2022.
68. Eisen A. et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *JCO. Wolters Kluwer*, 2022. Vol. 40, No. 7. P. 787–800.
69. Uehara M. et al. Relationship between bone mineral density and ovarian function and thyroid function in perimenopausal women with endometriosis: a prospective study. *BMC Women's Health*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 134.
70. Gnant M. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011. Vol. 12, No. 7. P. 631–641.
71. Ruddy K. J. et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014. Vol. 32, No. 11. P. 1151–1156.
72. Lambertini M. et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018. Vol. 110, No. 4. P. 426–429.
73. Lambertini M. et al. The BCY3/BCC2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *The Breast*. 2018. Vol. 42. P. 41–49.
74. Partridge A. H. et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *The Breast*. 2021. Vol. 59. P. 327–338.
75. Tang S. et al. Long-term comparisons of the efficacy, safety, and pregnancy outcomes of adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal Han and Zhang Chinese patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *J Int Med Res*. 2019. Vol. 47, No. 2. P. 641–652.

Статья поступила / Received 30.03.23

Получена после рецензирования / Revised 10.04.23

Принята в печать / Accepted 17.08.23

Сведения об авторах

Рубан Максим Сергеевич, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-код: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Карагодина Юлия Борисовна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Качмазов Андрей Александрович, м.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: andrewkachmazov@gmail.com. SPIN-код: 7547–7725. AuthorID: 1041704. ORCID: 0000-0001-5530-3234

Корнищкая Анна Леонидовна, к.м.н., в.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-код: 2651–7158. AuthorID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Савчина Виктория Владимировна, н.с. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: evdokimova.sevindzh@gmail.com. SPIN-код: 2449–5866. AuthorID: 1160316. ORCID: 0000-0002-1993-3842

Феденко Александр Александрович, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847–7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Рубан Максим Сергеевич. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

About authors

Ruban Maksim S., resident physician at Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Department. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-code: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Karagodina Yulia B., researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-code: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Unit of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-code: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Kachmazov Andrei A., junior researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: andrewkachmazov@gmail.com. SPIN-code: 7547–7725. AuthorID: 1041704. ORCID: 0000-0001-5530-3234

Kornietskaya Anna L., PhD Med, leading researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-code: 2651–7158. AuthorID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Savchina Viktoria V., researcher at Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Evdokimova Sevindzh F., physician, postgraduate student of Unit of Chemotherapy of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: evdokimova.sevindzh@gmail.com. SPIN: 2449–5866 AuthorID: 1160316. ORCID: 0000-0002-1993-3842

Fedenko Aleksandr A., DM Sci (habil.), professor, head of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-code: 9847–7668. AuthorID: 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Ruban Maksim S. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

Для цитирования: Рубан М.С., Карагодина Ю.Б., Болотина Л.В., Качмазов А.А., Корнищкая А.Л., Савчина В.В., Евдокимова С.Ф., Феденко А.А. Роль овариальной супрессии в адьювантной терапии рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-28-35>.

For citation: Ruban M.S., Karagodina Yu. B., Bolotina L.V., Kachmazov A.A., Kornietskaya A.L., Savchina V.V., Evdokimova S.F., Fedenko A.A. Role of ovarian suppression in adjuvant treatment of breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (27): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-28-35>.

