

## **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗА И АДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ (обзор литературы)**

Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Никитина Е.А., Хакуринова Н.Д.

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

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

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

### **BREAST CANCER IN YOUNG PATIENTS. PECULIARITIES OF PROGNOSIS AND ADJUVANT HORMONE THERAPY (literature review)**

D.N. Kravchenko, A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, E.A. Nikitina, N.D. Hakurinova.

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

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

#### **1.1. Эпидемиология**

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачествен-

ным новообразованием [1] среди женского населения, причем в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости [2]. За последние 20 лет заболеваемость РМЖ в России выросла

на 64 % [3]. Распространенность РМЖ в Российской Федерации с 2005 по 2015 гг. выросла в 1,43 раза – с 297 до 426,4 больных на 100 000 населения [4]. В 2009 г. в России зарегистрированы 54315 новых больных РМЖ, по сравнению с 2004 г. прирост составил 10,3 %, а в 2010 – занял первое место [5]. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России эта патология занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 40-85 лет и 2-е – в возрастной группе 15-39 лет (после рака шейки матки). Максимальная доля РМЖ приходится на возрастную группу 40-54 года (29,2 %) [6]. Встречаемость рака молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом [7, 8]. Но при этом, «тенденция к омоложению» РМЖ стала заметна в последние 20 лет, когда фактору молодого возраста и связанным с ним особенностям заболевания онкологи стали уделять пристальное внимание [9-11].

Рак молочной железы является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью у женщин репродуктивного возраста [12]. Так, по данным Samphao S. (2009) в США 5,5% РМЖ диагностируют у женщин моложе 40 лет [13]. Однако распространенность его и в странах Азии, в частности, в Китае, по мнению Hai-long Chen, et al. также возрастает (что обуславливает проведение в последние 5-6 лет большого количество научных исследований по изучению этого заболевания у молодых женщин [14].

В современной литературе под «молодым возрастом» понимают возраст до 40-45 лет [15]. Примерно у 7% женщин данная патология диагностируется в возрасте до 40 лет.

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

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

## 1.2. Прогноз РМЖ у больных молодого возраста

Несмотря на современные методы диагностики и комплексного лечения, применяемые в группе молодых пациенток, показатели выживаемости в этой возрастной группе ниже [20-22]. Это объясняется двумя основными факторами: в такой возрастной группе чаще встречаются неблагоприятные морфологические черты опухоли [23, 24], рассматриваемые нами ниже, но даже при наличии благоприятных черт заболевания, таких как – «гормоночувствительность» – у таких пациенток риск рецидивирования все равно выше [25]. Общая выживаемость у пациенток до 40 лет ниже, чем у женщин 40-50 лет, это согласуется с данными исследования, в ходе которого выяснилось, что риск рецидива снижается на 4% за каждый прожитый год [15]. Прогноз ухудшается еще и в том случае, когда не проводится адъювантное лечение. Также показано, что в случае рецепторо-позитивных опухолей, 5-летняя общая выживаемость женщин до 35 лет («очень молодых») составляет 81,5%, а женщин более старшего возраста 35-50 лет – 89,4% [26].

Показательны данные 2008 года из исследования Anders S.: при изучении биологических и генетических особенностей 411 больных РМЖ в зависимости от возраста было выявлено, что показатели выживаемости ниже у больных моложе 40 лет. Различия становятся значимыми через 12 мес наблюдения, а на 60-м мес наблюдения показатели выживаемости составили 48% у больных моложе 40 лет и 67% – у более старших пациенток. У больных этой группы также снижена экспрессия эстрогеновых рецепторов (но чаще – гиперэкспрессия онкогена Her2/Neu), чаще поражаются аксиллярные лимфатические узлы [27].

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

Интересными представляются данные Azim H. (2012) [28], которые показали достоверное снижение показателей прогноза у больных молодого возраста в зависимости от биологического подтипа. Пациентки с фенотипами

«люминальный» А и В имели четкую связь худшего прогноза с возрастом менее 40 лет: в случае фенотипа «люминальный А» различие появляется на 36-м мес наблюдения, показатели общей выживаемости равны 79% у больных моложе 40 лет и 94% – у более старших; на 60-м мес наблюдения получена 71%-я выживаемость у больных моложе 40 лет и 82% – у более старших. В случае фенотипа «люминальный В» различие появляется на 15-м мес наблюдения, показатели выживаемости равны 78% у больных моложе 40 лет и 91% – у более старших; на 60-м мес наблюдения получено 53% и 62% выживаемости соответственно. В то же время различия в выживаемости нивелировались и возраст не влиял на прогноз в группе с «Her2-позитивным» и «тройным негативным» фенотипами.

По данным Mathew A. (2005) показатели выживаемости ниже у больных моложе 40 лет (на 120-м мес наблюдения показатели общей выживаемости у больных моложе 40 лет составили 36%, у более старших – 44%). Особенно заметны различия в выживаемости при пораженных лимфатических узлах и с увеличением стадии заболевания (показатели 10-летней выживаемости у больных моложе 40 лет составили 25%, у более старших – 46%) [29].

Сходные данные получены и в исследовании Saghir N. (2006): когорта из 1320 больных была разделена на 3 группы в зависимости от возраста (моложе 35 лет, 35-50 лет и старше 50 лет). Оказалось, что худший прогноз был отмечен у больных моложе 35 лет (показатели выживаемости становятся значимыми с 24-го мес наблюдения, на 60-м мес наблюдения показатели выживаемости у больных моложе 35 лет составили 63%, у больных 35-50 лет – 81%, у более старших – 80%), несмотря на более выраженную экспрессию гормональных рецепторов, и большее количество курсов адъювантной химиотерапии, а также назначение тамоксифена [30].

Заинтересованность в том числе и китайских ученых в изучении «молодого рака» подвигает их к проведению мета-анализов с привлечением большого числа наблюдений. Так, группа исследователей в 2016 году, оценив прогноз заболевания на примере более чем 133 000 случаев РМЖ показала, что РМЖ в молодом возрасте протекает более агрессивно, отмечается снижение показателей выживаемости: различие в показателях становится значимым с 30-го мес наблюдения, у больных моложе 40 лет 5-летняя выживаемость составила 81%, у более старших – 89% [31].

Таким образом, всё большее число авторов отмечает, что возраст является независимым прогностическим фактором, ухудшающим прогноз [32]. Продолжаются поиски как биологических, так и генетических факторов, специфичных исключительно молодым пациентам.

### 1.3. Роль гормонотерапии в комплексном лечении РМЖ у молодых больных

Гормонотерапия тамоксифеном является стандартным компонентом адъювантной системной терапии у пациенток с рецепторо-позитивными опухолями вне зависимости от показателя поражения лимфатических узлов [15]. Еще в 1995 г. группа EBCSG показала, что тамоксифен эффективен и у пременопаузальных пациенток [33].

В исследовании группы The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group ABCSG-12 trial (2011) [15] рандомизировали пременопаузальных женщин с гормоно-чувствительным РМЖ с использованием овариальной супрессии (гозерелин 3 года) в комбинации либо с тамоксифеном, либо с анастрозолом. Также пациентки были рандомизированы по получению внутривенно золедроновой кислоты дважды в год. Не было отмечено значительных различий в исходе в отношении приема препаратов. При среднем сроке наблюдения в 4 года, у более чем 90% участниц не было рецидивов и/или отдаленных метастазов, что указывает на то, что комбинированное эндокринное лечение без химиотерапии у тщательно отобранных пременопаузальных пациенток с гормоно-чувствительными опухолями может быть эффективным методом лечения. На молодых пациенток эти данные нельзя экстраполировать наверняка, ибо в данном исследовании лишь 18% пациенток были моложе 40 лет.

Интересный анализ опубликовали в 2011 г. Torrisi R. et al. [34] по комбинированному использованию ингибиторов ароматазы и агонистов ЛГРГ одновременно с проведением химиотерапии. Хотя такая схема может быть противоречивой (ведь тамоксифен не применяется одновременно с химиотерапией), но в данном исследовании привлекательной представлялась «более качественная» эстрогеновая блокада при помощи ингибиторов ароматазы и агонистов ЛГРГ, т.к. в комбинации тамоксифена и агонистов ЛГРГ эстрогеновая блокада оказывается неполной. В группе пациентов, получивших химиотерапию,

летрозол и агонист ЛГРГ был выше гистологически подтвержденный патологический ответ, снижен Ki-67 и на 54% снизился риск рецидивирования. В группе больных, получивших только химиотерапию, гистологически подтвержденный патологический ответ был слабее.

На настоящий момент 5 лет адъювантного тамоксифена – стандартная продолжительность гормонотерапии у пременопаузальных женщин [35]. В 2000 г. мета-анализ той же научной группы показал, что назначение тамоксифена на срок в 5 лет в два раза снижает появление рецидива, а смертность снижает на 31% [14]. По данным EBCSG 5 лет тамоксифена более эффективны 1-2 лет в отношении рецидивирования и смерти. Тамоксифен обладает определенной овариальной токсичностью [12], т.к. влияет на гипоталамо-овариальную обратную связь за счет своей селективной эстрогеновой модуляции эстрогеновых рецепторов, что, в конечном итоге, ведет к увеличению частоты наступления (индуцированной) менопаузы на фоне приема тамоксифена. В то время как 5-летний прием тамоксифена – стандартный компонент адъювантного лечения пременопаузальных женщин, оптимальная продолжительность адъювантной гормонотерапии у очень молодых женщин остается невыясненной [15].

В отличие от рецепторо-негативных форм рака молочной железы, рецепторо-позитивные опухоли имеют тенденцию к позднему рецидивированию, что диктует необходимость изучения пролонгированного приема тамоксифена [36].

В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) изучена более длительная адъювантная терапия тамоксифеном: отмечено снижение частоты рецидивов на фоне 10-летнего приема тамоксифена (против 5-летнего), но без влияния на смертность [37].

В исследовании aTTOM (adjuvant Tamoxifen To Offer More?) (2013) [38] подобным образом рандомизировали женщин на дополнительные 5 лет тамоксифена или прекращение его приема после минимум 4 лет приема в адъювантном режиме. Результаты этого исследования не противоречат ATLAS [37], впрочем, в исследовании aTTOM у 20% пациенток – неизвестный статус гормональных рецепторов, поэтому эффективность пролонгированного тамоксифена может быть искажена [39]. Иное снижение эффективности было отмечено Paccatori F. – соблюдение больными врачебных рекомендаций снижается с 80% (5-6 лет наблюдения) до 60% (10 лет).

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

Предполагается, что пролонгированный прием тамоксифена может проявить «клиническую выгоду» у пациенток с пораженными метастатическими лимфоузлами [38, 40].

Удлиненный прием тамоксифена также заставляет задуматься о возможности наступления беременности – это ставит вопрос о безопасности временного прекращения эндокринной терапии ради зачатия [36]. От 30 до 40% молодых женщин хотят сократить рекомендуемый срок терапии, чтобы зачать и родить ребенка. Такой лечебный подход может использоваться в избранных случаях – у пациенток с низким риском рецидива или в более старшем возрасте. В настоящее время ведется исследование POSITIVE (с 2014 года) по изучению временного прерывания гормонотерапии для возможности наступления беременности у молодых больных с рецепторопозитивным РМЖ. Перерыв в гормонотерапии, сроком на 2 года, проводится после 18-30 мес гормонотерапии для реализации женской детородной функции, родов и лактации в течение 1 года, а далее гормонотерапия возобновляется и длится 5-10 лет.

На сегодняшний день огромный интерес представляет возможность применения ингибиторов ароматазы (ИА) в адъювантном эндокринном лечении у пременопаузальных пациенток. Есть мнение, что пременопаузальным до начала лечения пациенткам и ставшим постменопаузальными после адъювантной химиотерапии, рационально назначать ИА. Эффективность такого подхода до конца не определена, т.к. менопауза, индуцированная химиотерапией, у очень молодых женщин как правило обратима, эстрадиол может вернуться до пременопаузальных значений даже если менструации отсутствуют. Тамоксифен может привести к нечастым менструациям или пролонгированной аменорее у женщин, остающихся биохимически пременопаузальными. Пролонгированная аменорея на фоне приема тамоксифена может привести к ложному выводу о якобы постменопаузальной женщине, если не выполнен анализ крови на уровень эстрадиола. Т.о., ароматазные ингибиторы могут быть назначены пременопаузальным пациенткам лишь в контексте клинических исследований [41]. С другой сто-

роны, накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности ингибиторов ароматазы при, естественно, инактивированных яичниках. Выдвинута гипотеза [42] о том, что ароматазные ингибиторы не только снижают концентрацию эстрогенов, но и потенцируют эффект ингибирования ФСГ, инициированный агонистами гонадотропин-рилизинг гормона – данные ретроспективного исследования подтверждают это наблюдение. К тому же, комбинация агонистов ЛГРГ и ингибиторов ароматазы показала минимальную специфичную токсичность.

Об особой важности выключения функции яичников для возможности проведения терапии ингибиторами ароматазы заявляет группа ученых во главе с Torino F., 2014 [12], ведь при сохраненной овариальной функции ингибиторы ароматазы снизят концентрацию эстрадиола, но по закону обратной связи это увеличит концентрацию ЛГРГ, что, в свою очередь, приведет к стимуляции роста фолликулов и ароматазной активности и, естественно, к увеличению концентрации эстрогенов – это сведет на нет все предшествующее лечение, а также присоединится болевой синдром, вызванный овариальной гиперстимуляцией, и повышенный риск незапланированной беременности. Определение менопаузального статуса, таким образом, необходимо перед назначением ингибиторов ароматазы.

В любом случае считается, что пациентки с гормоно-чувствительным раком молочной железы в возрасте до 40 лет должны получать ингибиторы ароматазы не в моно-режиме, а на фоне овариальной супрессии и в комбинации с тамоксифеном [43].

Интересное мнение высказано относительно влияния ингибиторов ароматазы на восстановление овариальной функции после химиотерапии [44]: эти медикаменты восстанавливают овариальную функцию в 27% случаев у женщин в возрасте до 40 лет, по сравнению с 0-11% у более старших пациенток.

Проведен совместный анализ исследований TEXT и SOFT [36]: 4690 пациенток рандомизированы по назначению или тамоксифена или экзаместана + аЛГРГ в течение 5 лет. У 40% больных диагностировано N+, половина больных получила адъювантную химиотерапию. Безрецидивная выживаемость была ниже на 28% в группе больных, получавших экзаместан по сравнению с тамоксифеном, при этом отсутствует различие в общей выживаемости.

В последнее время результаты исследований TEXT и SOFT рассматриваются с нового ракурса – влияние массы тела на эффективность ингибиторов ароматазы [36], это диктует возможную коррекцию эндокринной терапии при ожирении.

#### **1.4. Влияние овариальной супрессии (абляции) на прогноз у молодых больных РМЖ**

Еще в 1896 г. шотландский врач сэр Джордж Битсон доложил о 3 случаях регрессии опухоли после овариэктомии у пациенток, страдавших раком молочной железы [45]. Было особо подчеркнуто, что именно молодые пациентки имеют более высокую скорость клеточной пролиферации, приводящей к быстрому фатальному исходу и именно в группе молодых больных большую роль в лечении играет удаление яичников. 50 годами позже ученые из Christie Hospital [33], выполнив облучение яичников по радикальной программе, также пришли к выводу о том, что депривация эстрогенов положительно сказывается на излечении рака молочной железы.

Впоследствии выяснилось, что чувствительность к такого рода эндокринным манипуляциям характерна лишь для опухолей, экспрессирующих гормональные рецепторы [46].

Овариальная абляция достигается хирургическим путем – билатеральная овариэктомия, или лучевым – иррадиация соответствующего поля. Супрессия достигается благодаря использованию агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ). Эффективность хирургического, лучевого и медикаментозного методов практически идентична [47]. Говоря о лучевой кастрации, надо отметить, что по материалам рекомендаций St Gallen 2007 г, этот метод более не используется.

Основное отличие хирургического и медикаментозного метода ликвидации функции яичников заключается в обратимости [48]. Агонисты ЛГРГ разрывают гипоталамо-гипофизарно-яичниковую связь и снижают количество рецепторов ЛГРГ на поверхности клеток гипофиза. После инъекции агонистов ЛГРГ – гозерелина, трипторелина или леупролида – уровень сывороточного эстрогена и гонадотропина падает до постменопаузального уровня [49]. Такая эстрогенная депривация оказывает терапевтический эффект. Молодым пациенткам надо помнить, что на фоне приема агонистов ЛГРГ возможно назначение противозачаточных негормональ-

ных средств, т.к. агонисты ЛГРГ не всегда приводят к адекватной аменорее [41]. В этом случае желательна овариэктомия [50]. В целом, овариэктомия на сегодняшний день не рекомендуется в рутинной практике [37].

Несмотря на, казалось бы, доказанную эффективность этого мероприятия непосредственно у молодых пациенток, возникают дискуссии и до сих пор подход ученых к этому вопросу различен. Основными вопросами остаются следующие: в каком возрасте необходимо добавлять овариальную супрессию? как оценить «полноту» и эффективность подавления функции яичников? С какого возраста больным в перименопаузе возможно не проводить овариальную супрессию? Эти сомнения основаны на ряде исследований.

Положительный эффект овариальной супрессии показан отнюдь не во всех исследованиях – при комбинациях агонистов ЛГРГ с химиотерапией [51] или тамоксифеном [52] выживаемость не была улучшена. С другой стороны, во многих исследованиях положительный прогностический эффект ятрогенной аменореи привел к необходимости выяснения влияния овариальной супрессии (аблации) (ОС) на прогноз рака молочной железы у больных молодого возраста.

Так, обзор 2011 г. EBCTCG показал, что ОС является эффективной адъювантной терапией для женщин до 50 лет и значительно уменьшает риск рецидива и смерти [15]. Но у женщин до 40 лет, получивших адъювантную химиотерапию, «выгода» ОС была куда ниже. Большинство женщин старше 40 лет и некоторые – до 40, получившие АХТ – становятся постменопаузальными и они вряд ли получают дополнительную «выгоду» от ОС. С другой стороны, данная работа EBCTCG включила ряд пациенток с неизвестным гормональным статусом, что может привести к «недооценке» роли ОС. Не удалось четко определить возрастную категорию больных, которым ОС показана в обязательном порядке.

По данным другого исследования Wu S. 2013 г. [42], овариальная супрессия оправдана именно у женщин моложе 40 лет. Авторы утверждают, что после проведения химиотерапии овариальная функция может восстановиться примерно у 50% пациенток, что может привести к прогрессированию заболевания; у женщин же старше 40 лет после проведения химиотерапии вероятность наступления менопаузы составляет около 80%, поэтому таким

пациенткам овариальная супрессия не показана.

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

В исследовании 2014 года Zhou J. et al. пришли к следующим выводам: агонисты ЛГРГ в сочетании с тамоксифеном значительно продлили безрецидивную выживаемость у пременопаузальных женщин, у которых по окончании химиотерапии не развилась аменорея [53]. Эти данные согласуются с таковыми мета-анализа 2007 года Группы по изучению раннего рака молочной железы [54] и крупного исследования 2006 года ZIPP [55].

В ретроспективном исследовании 2013 [42], 40 пременопаузальных пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы получали агонист ЛГРГ и тамоксифен, по достижении менопаузы тамоксифен заменили на ингибитор ароматазы; а 40 пременопаузальных пациенток из контрольной группы – лишь тамоксифен. Ученые отметили улучшенную выживаемость в группе, получающей агонист ЛГРГ.

По данным последнего конгресса по раку молочной железы 2015 года в Сан-Галлене [56], эксперты пришли к выводу, что возраст до 40 лет является показанием к назначению агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), особенно, при поражении регионарных лимфоузлов.

В другом исследовании того же года Moore H. отмечает, что использование аГнРГ улучшило выживаемость и сохранило овариальный резерв [57]. В исследованиях PROMISE (2015) и POEMS (2014) показано, что применение аГнРГ снижает возникновение аменореи, индуцированной химиотерапией [36].

Важно отметить, что одним из свойств химиотерапевтических препаратов является овариальная токсичность и, соответственно, менопауза. Т.о., сами химиотерапевтические препараты могут выступать в роли овариальных супрессоров [45].

### 1.5. Влияние аменореи, индуцированной адьювантной химиотерапией, на прогноз у молодых больных РМЖ

Известно, что прогрессивная потеря ооцитов, начинаясь на фетальном этапе и заканчиваясь в менопаузе, является физиологическим процессом [12]. В каждом яичнике новорожденной девочки сосредоточено около 1 миллиона примордиальных фолликулов [58]. Из-за постоянной атрезии большинство примордиальных фолликулов будет утрачено. По достижении пубертата в каждом яичнике будет находиться около 300 000 - 400 000 фолликулов. В течение репродуктивного периода жизни, примерно 400 из этих фолликулов совулируют, оставшиеся же будут уничтожены при помощи апоптоза. С увеличением возраста уменьшение числа и качества фолликулов приведут к менопаузе. Последняя менструация может быть определена только ретроспективно – через 12 мес непрерывной аменореи.

Проведение химиотерапии в фолликулярную фазу цикла увеличивает риск овариальной токсичности [12]. Одним из ожидаемых последствий проведения химиотерапии является аменорея (или преждевременная овариальная недостаточность), индуцированная химиотерапией [59]. Аменорея возникает по причине нарушения созревания фолликулов, либо по причине истощения примордиальных фолликулов, либо при комбинации этих условий [12]. Алкилирующие агенты, т.к. не являются цикл-специфичными, поражают фолликулы максимально [60]. Среднюю токсичность показывают цикл-специфичные химиотерапевтические препараты – 5-фторурацил, метотрексат, алкалоиды винка [61]. Еще менее токсичны цисплатин и адриамицин.

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

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

С одной стороны, у пременопаузальных пациенток из-за преждевременной аменореи ухудшается качество жизни и может наступить беспло-

дие [62]. Впрочем, до недавнего времени пациентки, состоящие на учете в онкологическом учреждении, в любом случае формально были лишены возможности иметь детей после лечения [63].

С другой стороны, у пременопаузальных пациенток с рецепторо-позитивными опухолями прогноз значительно лучше, если химиотерапия приведет к аменорее, даже если последняя – временная [59]. В исследовании IBCSG у рецепторо-позитивных пациенток с развитием аменореи безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 80% против 65% у пациенток без ее развития.

Как у западных женщин, так и у азиатских, частота наступления аменореи, ассоциированной с химиотерапией, в среднем составила примерно 80% [59].

Вероятность развития аменореи зависит, в первую очередь, от возраста [64] и режима химиотерапии (дозы конкретных препаратов [41], кумулятивной дозы, фазы менструального цикла, в течение которой провели лечение [12]).

Менее вероятно развитие аменореи у молодых пациенток и у тех, кто получает ХТ до 3 месяцев. То есть, у пациенток старше 35 лет риск развития аменореи значительно выше, но не «абсолютен».

Это согласуется с данными ученых, которые пришли к следующим выводам [12]: у женщин старше 40 лет аменорея, индуцированная химиотерапией, развивается в 49-100% случаев, а у женщин младше 40 лет – в 10-71% случаев. Восстановление менструаций у женщин старше 40 лет возникает в 11% случаев, а у более молодых пациенток – в 22-56% случаев.

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

В классическое исследование 2003 года Petrek J. et al [15] включили 146 женщин 20-35 лет, у 85% участниц менструации восстановились через 6 месяцев после окончания адьювантной химиотерапии. Таким образом, худший прогноз у молодых рецепторо-позитивных больных частично может быть объяснен невозможностью достижения аменореи, что приводит к последующей гормональной стимуляции. У более старших перименопаузальных пациенток,

у которых развивается аменорея после химиотерапии, наблюдается непрямой эндокринный эффект ХТ, помимо прямого цитотоксического эффекта.

Swain S., et al в исследовании 2010 года [65], изучающем развитие аменореи после проведения химиотерапии, показали, что у пациенток с аменореей, индуцированной химиотерапией, общая и безрецидивная выживаемость были значительно лучше, чем у женщин, у которых аменорея не развилась [66].

Torino F. et al. [12] акцентирует внимание на важности определения наступления менопаузы, т.к. от этого зависит схема эндокринной терапии, например, тамоксифен или ароматазные ингибиторы? Ведь ингибиторы аро-

матазы эффективны лишь по наступлении менопаузы.

Таким образом, особенностям прогноза заболевания у больных молодого возраста, а также особенностям адъювантной гормонотерапии молодых пациенток уделяется особо пристальное внимание. Череда проведенных международных исследований не позволяет на сегодняшний день ответить однозначно на целый ряд вопросов и разработать четкие рекомендации.

Вопрос адекватной, персонализированной адъювантной гормонотерапии рака молочной железы является комплексным и гетерогенным, что диктует необходимость проведения дальнейших международных рандомизированных исследований.

### Литература:

1. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.

2. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов Е.М. Аксель ОЖРС 2009 (1-2):76-80.

3. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы длительностью 10 лет: за и против. С.М. Портной, Т.А. Шендрикова, Опухоли женской репродуктивной системы, №3-4, 50-53, 2013.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, ISBN 978-5-85502-226-1, 18 (2016) <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>

5. Злокачественные новообразования в России в 2010г. Под ред.В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012, 260с.

6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2011г. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Вестн РОНЦ* 2011; 22 (3 прил 1):57.

7. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы. Берштейн Л.М. СПб.Наука. 2004.

8. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. *Вопр онкол* 1997;43(3):257-62.

9. Клинико-морфологические характеристики и прогноз ВРСА-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Н.И. Поспехова. *ОЖРС* 2012; (1): 20-23.

10. Breast cancer statistics, 2011. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. *CA Cancer J Clin* 2011;61:409-18.

11. Breast cancer before age 40 years. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. *Semin Oncol* 2009;36:237-49.

12. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer F.Torino, A.Barnabei, L.de Vecchis, V.Sini, F.Schittulli

*Oncology Hematology* 89, 27-42, 2014.

13. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. *Am J Surg* 2009;198:538-43.

14. Hai-long Chen, Mei-qi Zhou, Wei Tian, Ke-xin Meng, and Hai-fei He *PLoS One*. 2016; 11(10):e0165409. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database.

15. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients Prudence A. Francis *The Breast* 20, 297-302, 2011.

16. Breast. 2013 Aug;22 Suppl 2:S176-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.034. Management of breast cancer in very young women. Freedman RA1, Partridge AH.

17. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004г. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Вестн РОНЦ* 2006; 17 (3):132.

18. Breast cancer in young women Courtney A Gabriel, Susan M Domchek *Breast Cancer Research*, 2010, 12:2012.

19. Настоящее и будущее антиHer-2-терапии рака молочной железы Летагин В.П. *ОЖРС* 2011; 2:41-4

20. Практическое руководство по клинической маммологии Давыдов М.И., Летагин В.П. М., 2004. С.5-7.

21. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30.

22. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.

23. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. *BMC Cancer* 2006;6:194.

24. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. Bharat A, Aft RL, Gao F, et al. *J Surg Oncol* 2009;100:248-51.

25. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. Han W, Kim SW, Park IA, et al. *BMC Cancer* 2004;4:82.
26. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. *J Am Coll Surg* 2009;208:341-7.
27. Carey K, Anders, David S, Hsu, Gloria Broadwater, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol* 26:3324-3330.
28. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:1341-51.
29. Aleyamma Mathew, Balakrishnan Rajan and Manoj Pandey. Do younger women with non-metastatic and noninflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World Journal of Surgical Oncology* 2004, 2:2
30. Nagi S El Saghir, Muhieddine Seoud, Mazen K Khalil. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006, 6:194.
31. Chen H., Zhou M., Tian W. Effects of age on breast cancer patient prognoses: a population-based study using the SEER 18 database. *PloS One*. 2016 Oct 31; 11 (10).
32. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials Sibylle Loibl, Christian Jackisch, Bianca Lederer. *Breast Cancer Res Treat* (2015) 152:377–387.
33. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer Ting Bao, Nancy Davidson, *Breast Cancer Research* 9:115, 256-259, 2007.
34. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer R.Torrisi, V.Bagnardi, N.Rotmensz, E.Scorano, M.Iorfida, P.Veronesi *Breast Cancer res treat* DOI 10.1007/s10549-010-1340-y 2011
35. Ohtani H, Mori-Shiraishi K, Nakajima M. Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis. *Pathol Int*. 2015 Dec;65(12):644-51. doi: 10.1111/pin.12355.
36. Hatem A, Azim Jr., MD, PhD, Nancy E. Davidson, MD, and Kathryn J. Ruddy. Challenges in Treating Premenopausal Women with Endocrine-Sensitive Breast Cancer. 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK, 23-32.
37. Optimal systemic therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer Rachel C. Jankowitz\*, Kandace P. McGuire 1, Nancy E. Davidson *The Breast* 22 (2013) S165-S170.
38. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. Gray RG, Rea D, Handley D, Bowden SJ, Perry P (2013) *J Clin Oncol* 31, 2013.
39. Extended Adjuvant Tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. Mustafa Al-Mubarak, Ariadna Tibau, Arnaud J. Templeton. *PLoS One* 2014 9(2):1-9
40. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R. *Lancet* 2012 (4):61963-61961.
41. Breast cancer in young women. Brennan M, French J, Houssami N, et al. *Aust Fam Physician* 2005;34:851-5.
42. Role of Goserelin in Combination with Endocrine Therapy for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Premenopausal Women Positive for Hormone Receptor: A Retrospective Matched Case–Control Study, Sangang Wu, Qun Li, Yuliang Zhu, *Cancer biotherapy and pharmaceuticals* 0, 1-7, 2013.
43. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al.. *Annals of Oncology* 2011;22:1736–47.
44. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2444–7
45. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care Shannon Puhalla, Saveri Bhattacharaya, Nancy E. Davidson, *Molecular Oncology* 6, 222-236, 2012.
46. Возможности адьювантной эндокринной терапии рака молочной железы (часть 1) Н.Ю. Добровольская, Э.К. Ввозный, Ю.М. Бычков *ОЖРС* 2008 (3):54-57.
47. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive breast cancer: an intergroup study Taylor C.W., Green S., Dalton W.S., *Journal of Clinical Oncology* 16, 994-999, 1998.
48. Лапароскопические операции на матке и ее придатках у больных раком молочной железы С.Ю. Слепина, И.Г. Комаров, Д.В. Комов, Т.М. Кочоян, А.В. Волобуев *ОЖРС* 2008 (2):23-26.
49. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care Shannon Puhalla, Saveri Bhattacharaya, Nancy E. Davidson, *Molecular Oncology* 6, 222-236, 2012.
50. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика Седов В.М., Стрижелецкий В.В. СПб., Санкт-Петербургское медицинское издательство; 2002.
51. A randomised trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer - GABG-IV B-93. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Vescia S, Geberth M, et al. *Eur J Cancer*. 2007;43:2351-8.
52. Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. Sverrisdottir A,

Johansson H, Johansson U, Bergh J, Rotstein S, Rutqvist L, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:755-63.

53. Ovarian Ablation Using Goserelin Improves Survival of Premenopausal Patients with Stage II/III Hormone Receptor-Positive Breast Cancer without Chemotherapy-Induced Amenorrhea. Juan Zhou, San-Gang Wu, Jun-Jie Wang. Cancer Res Treat 2014:1-9

54. 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. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, et al. Lancet. 2007;369:1711-23.

55. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjold B, et al. Eur J Cancer. 2006;42:895-904.

56. StGallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer, Annals of Oncology, 2015.

57. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy Halle C.F. Moore, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., Kelly Anne, Phillips, M.D., NEJM 372:10, 923-932, 2015.

58. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: A practical guideline F.Y.F.L. de Vos, H.W.M. van Laarhoven, Critical Reviews in Oncology/Hematology 84, 252-260, 2012.

59. Impact of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function

by menstrual history and hormonal levels K.Meng, W.Tian, M.Zhou World Journal of Surgical Oncology 11:101, 325-332, 2013.

60. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. J Clin Oncol. 2006;24:5769-79.

61. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, et al. Ann Oncol. 2005;16:389-96.

62. Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных М.В. Киселева, Е.В. Абакушина, А.Ф. Цыб ОЖРС 2009 (1-2):108-111.

63. Беременность у женщин, перенесших рак молочной железы А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Л.Н. Любченко, Е.Б. Кампова-Полевая ОЖРС 2009 (1-2):67-71.

64. N. Biglia, F. A. Peccatori. Breast cancer, fertility preservation and reproduction. 2015. P.17.

65. Longer therapy, iatrogenic menorrhoea, and survival in early breast cancer. Swain SM, Jeong JH, Geyer Jr CE, et al. New England Journal of Medicine;362:2053-65, 2010.

66. 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. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Eur J Cancer. 1998;34:632-40.

#### Информация об авторах:

*Дмитрий Николаевич Кравченко: аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, +7-903-619-43-68, juramento@yandex.ru*

*Анастасия Анатольевна Пароконная: д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, +7-903-199-18-35, ANAPAR1@yandex.ru*

*Михаил Иванович Нечушкин: д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, +7-495-720-14-62*

*Екатерина Андреевна Никитина: аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, +7-985-99-22-565, katuwa689@yandex.ru*

*Хакуринова Нафсет Довлетбиевна: аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, +7-916-015-90-21, nafset2701@mail.ru*