

РОЛЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

Канд. мед. наук М. В. САДЧИКОВА^{1,2}, канд. мед. наук Л. В. СИНЯВИНА³, Н. Н. ОТЧЕНАШ²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,

² КНП «Областной центр онкологии», Харьков,

³ Медицинский центр «Ева», Харьков, Украина

Проведен систематический анализ данных современной литературы об использовании гормонотерапии в лечении рака молочной железы у пациенток в пременопаузе. Представлены этапы ее становления, рассмотрены различные подходы к лечению пременопаузальных женщин с опухолями грудной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, пременопауза.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. В структуре онкологической заболеваемости у женщин РМЖ занимает первое место. Ежегодно регистрируется более 1 млн вновь заболевших женщин и свыше 400 тысяч — умерших от этой онкопатологии. Согласно данным Национального канцер-регистра Украины [1], заболеваемость РМЖ в нашей стране составила 74,4, а смертность 30,2 на 100 тысяч населения; I–II стадии были выявлены в 74,5% случаев, III — в 15,0%, IV — 8,0%, не удалось установить стадию в 1,9% наблюдений. Медиана возраста при выявлении РМЖ — 61 год, однако 20,0% пациенток находятся в возрасте ≤ 50 лет, в том числе 6,6% — ≤ 40 лет; 2,4% — ≤ 35 лет; 0,65% — ≤ 30 лет [2].

РМЖ — это неоднородное злокачественное новообразование, происходящие из двух видов эпителия: базального (миоэпителий) и люминального, которые отличаются друг от друга экспрессией специфических цитокератинов. На основе иммуногистохимического анализа рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), маркера базальных клеток — цитокератинов 5/6 (СК 5/6), уровня экспрессии Ki-67 (ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией и экспрессируется во всех фазах митотического цикла, кроме G0) была предложена классификация. Согласно этой классификации выделяют следующие варианты РМЖ, отличающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии: 1) люминальный А-тип (ER+ и/или наличие рецепторов к PR+, HER2–, Ki-67 < 14%); 2) люминальный В-тип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 ≥ 14%); 3) люминальный HER2-тип (ER+ и/или PR+, HER2+); 4) HER2-позитивный тип (ER– и PR–, HER2+); 5) базальноподобный тип (ER–, PR–, HER2–, СК 5/6+ и/или HER1); 6) небазалоидный тип (ER–, PR–, HER2–, СК 5/6– и/или HER1). Частота выявления различных мо-

лекулярных типов РМЖ, определяемых на основе иммуногистохимической оценки экспрессии ER, PR и HER2/нец, неодинакова. Больше встречается люминальный А (57,5%) молекулярный подтип РМЖ, вторым по частоте является трипленгативный рак (ТН-базальноподобный и небазалоидный типы) (26,5%), за ним следуют люминальный В (9,0%) и HER2+ (7,0%) типы. Установлено, что люминальные типы связаны с менее агрессивным течением и хорошим прогнозом по сравнению с HER2+ и базальноподобными типами [3]. Во-первых, наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли молочной железы коррелирует с хорошим прогнозом относительно безрецидивной и общей выживаемости пациенток, высоким показателем выживаемости больных после первого прогрессирования опухолевого процесса независимо от типа проводимого лечения. Во-вторых, этой группе больных надо обязательно назначать гормонотерапию (ГТ), так как данные опухоли зависят от стимуляции эстрогенами и их блокирование подавляет прогрессию новообразования [4]. РМЖ с тройным негативным статусом выделяется среди всех типов опухолей очень агрессивным течением, и трудности лечения таких больных связаны с отсутствием мишеней для гормональных и анти-HER-2-препаратов, в связи с чем единственным методом лечения у них пока остается химиотерапия (ХТ). Одним из направлений поиска лечения данной группы пациенток стала иммунотерапия — революционное достижение онкологии за последнее столетие. Однако ее оптимальное применение при РМЖ остается активной областью исследования. В настоящее время проводится ряд рандомизированных международных исследований по изучению данного направления. Некоторые ингибиторы контрольных точек иммунитета показали наиболее значимое клиническое улучшение у пациенток с РМЖ, особенно для тройного отрицательного подтипа. Так, препараты, воздействующие на рецептор PD-1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2 путем блокирова-

ния данного пути, помогают иммунной системе бороться с опухолевыми клетками, тем самым значительно увеличивая продолжительность жизни больных по сравнению с ранее доступной терапией [5]. Люминальный А-тип РМЖ в большинстве случаев диагностируют у пациенток после 50 лет, которые находятся в менопаузе. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных с этим молекулярным типом РМЖ наиболее высокая и составляет 74,0 и 62,0% соответственно. ТН РМЖ чаще выявляют у женщин в возрасте от 40 до 60 лет независимо от состояния менструальной функции, в 28,0% случаев эти опухоли низкодифференцированные. По сравнению с люминальным А-типом у больных ТН РМЖ пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость ниже и составляет 58,0 и 42,0% соответственно. Люминальный В-тип чаще диагностируют у женщин после 50 лет, пребывающих в постменопаузе. Более чем в 80,0% случаев — это умеренно дифференцированная протоковая карцинома. У пациенток с люминальным В-типом РМЖ пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составляет 60,0 и 45,0% соответственно. HER2+ тип, как и ТН, чаще возникает у пациенток в возрасте от 40 до 60 лет, независимо от статуса менструальной функции, практически всегда является умеренно дифференцированной карциномой, пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость одинакова и составляет 57,0% [6].

История ГТ РМЖ насчитывает уже более 100 лет. Первым таким методом была овариоэктомия. В 1896 г. английский врач George Thomas Beatson опубликовал в журнале *Lancet* статью, в которой подробно объяснял новаторское лечение трех пациенток с прогрессирующим РМЖ путем двусторонней овариоэктомии. Несмотря на то что он больше не выполнял данную операцию, овариоэктомия стала стандартным методом лечения РМЖ в последующие годы [7]. Этот врач считается отцом ГТ рака, так как он первым описал ремиссии метастатического РМЖ после данной операции. В 1962 г. E. Jensen и H. Jacobsen [8] изучали взаимодействие 17-β эстрадиола с мишенями в ткани матки, они доказали, что действие эстрогенов на ткань матки реализуется при участии рецепторного белка. В 1986 г. G. L. Green et al. [9] и S. Green et al. [10] независимо друг от друга клонировали рецептор эстрогена, названный позже ER-α. В 1972 г. были расшифрованы химическая структура и механизм действия гонадотропин-рилизинг гормона (в 1977 г. F. Shally и B. Guillemin получили за это открытие Нобелевскую премию). В 1995 г. был клонирован второй эстрогеновый рецептор — ER-β [11].

Проблема назначения оптимальной ГТ у пременопаузальных пациенток с РМЖ существует с момента ее возникновения, но остается ряд до сих пор нерешенных вопросов. Есть разнообразные комбинации в решении данных трудностей: 1) использование препарата тамоксифен (ТАМ) в монотерапии; 2) супрессия (подавление) функ-

ции яичников (СФЯ) либо путем хирургической кастрации или лучевой абляции, либо назначением агонистов лютеинизирующего гормона — рилизинг гормона (ЛГРГ); 3) совокупность способов (использование СФЯ с антагонистами эстрогена (ТАМ) или ингибиторами ароматазы (ИА)) [12]. У пременопаузальных пациенток адьювантная (послеоперационная) и неoadьювантная (предоперационная) ХТ часто используется как обязательный компонент комплексного лечения, в этих случаях ГТ является завершающим этапом. Проводимая ХТ является завершающим этапом. Проводимая ХТ может вызвать угасание овариальной функции, что проявится химиоиндуцированной менопаузой [12]. Однако часто у этих больных во время ХТ используют СФЯ.

Основные подходы к лечению пациенток в пременопаузе аналогичны таковым у больных, находящихся в менопаузе, но существуют различия в подходах к проведению ГТ. Стандартная адьювантная терапия включает: ГТ (при ER+/PR+ рецепторах, у женщин в пременопаузе дополнительно необходима кастрация), ХТ (препараты антрациклины/таксаны), таргетное лечение (трастузумаб при HER2+ РМЖ). У женщин в возрасте до 40 лет следует рассматривать проведение неoadьювантной ХТ антрациклинами и таксанами, а также при соответствующих показаниях необходимо определять мутации генов BRCA1 и BRCA2, что будет влиять на выбор лечения [13].

А какова роль СФЯ при лечении РМЖ у женщин в пременопаузе? S. M. Swain et al. [14] провели исследование, в котором приняли участие 5351 пациентка с ранним РМЖ, которые получали различные схемы полихимиотерапии (ПХТ). Результаты исследования продемонстрировали, что показатели восьмилетней общей и безрецидивной выживаемости были значительно лучше в группе ER+, у которых через 6 мес и больше после начала ХТ наблюдалась аменорея, по сравнению с группой больных с сохраненной менструальной функцией. У женщин моложе 50 лет в случае удаления яичников хирургическим методом или посредством облучения без использования ХТ наблюдалось существенное увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с пациентками, у которых была сохранена овариальная функция (по данным обзора EBCTCG — Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, опубликованного в 1995 г.). Выживаемость в 15 лет чаще отмечается у женщин, которым проводили СФЯ (52,4 против 46,1%), как и выживаемость без рецидива (45,0 против 39,0%). Зарегистрировано сокращение ежегодной разницы рецидивирования на 25,0±7,0%, смерти — на 24,0±7,0% [15]. В исследовании IBCSG (Международная группа по изучению РМЖ) сравнивали монотерапию агонистами ЛГРГ с ХТ по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил), а также с последовательным применением ХТ по схеме CMF и агонистов ЛГРГ. Как показали результаты, больший эффект ХТ отмечен у пациенток в пременопаузе

с опухолями (без поражения лимфоузлов), содержащими малое число рецепторов эстрогена или вовсе не имеющих их. На фоне ГТ у пациенток с большим числом ER наблюдали аналогичный эффект, но меньшее токсическое действие. Сделан вывод, что в ситуации при опухолях ER+ следует отдавать предпочтение эндокринной терапии. В исследовании [16] было подтверждено положение, что последовательное использование ХТ и агонистов ЛГРГ превосходит каждый из методов в отдельности. Французские ученые (исследование FASG 06) сравнивали комбинации медикаментозного «удаления яичников» с помощью агонистов ЛГРГ и ТАМ с режимами ХТ на основе применения антрациклинов у пациенток в пременопаузе с положительными рецепторами к гормонам и пораженными лимфоузлами (1–3 узла). Наблюдение велось в течение 54 мес, при этом были зарегистрированы высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости при использовании двух указанных режимов (безрецидивная выживаемость в группе агонистов ЛГРГ + ТАМ — 91,7%, в группе ХТ — 80,9%; общая выживаемость 97,0 и 92,9% соответственно) [17]. На основании приведенных результатов клинических исследований сделан вывод: ХТ и выключение функций яичников в отдельности представляют высокоэффективные методы лечения операбельного РМЖ у женщин в пременопаузе. Необходимо подчеркнуть, что аменорею, развившуюся после лекарственного лечения, относят к благоприятным прогностическим факторам. Выключение функций яичников у женщин в пременопаузе (как дополнение к ХТ) имеет особые преимущества, поскольку ХТ не всегда индуцирует аменорею. Так, у больных моложе 40 лет вероятность развития аменореи после трех месяцев ХТ составляет 40,0%. Кроме того, СФЯ необходимо выполнять пациенткам при восстановлении менструального цикла после ХТ [18].

По инициативе IBCSG в 2003 г. было открыто два рандомизированных международных исследования III фазы: SOFT и TEXT. Критериями отбора в исследование были пременопаузальные гормонпозитивные женщины с ранним РМЖ, которые проходили радикальное лечение. Цель исследований — изучить роль СФЯ в адъювантной терапии ER + РМЖ в пременопаузе. В исследовании SOFT были включены пациентки, которым ≤ 12 нед после операции (без ХТ) или ≤ 8 мес после окончания адъювантной ХТ назначали ГТ по следующей схеме: либо ТАМ, либо ТАМ + СФЯ, либо ИА + СФЯ. В TEXT включались аналогичные пациентки по стадии и гормональному статусу, но группы с монотерапией ТАМ не было. Объединенный анализ результатов исследований SOFT/TEXT позволил авторам сделать такие выводы: в группе пациенток, получающих ТАМ в сочетании с СФЯ, было выявлено уменьшение риска рецидива, а также возникновения рака второй молочной железы на 2,0% в течение пяти лет

по сравнению с больными, которым назначалась монотерапия ТАМ; у больных, которым проводилась адъювантная ХТ добавление СФЯ к ТАМ снижало риск рецидива или рака второй молочной железы на 4,5%; самый высокий показатель по сравнению с ТАМ был продемонстрирован при использовании режима ИА + СФЯ — 7,7%. Немаловажное значение в исходе заболевания у пациенток моложе 35 лет имело добавление СФЯ. Из числа данной категории женщин рецидив заболевания был выявлен в 1/3 случаев при приеме только ТАМ и лишь у 1/6 — при лечении ИА с СФЯ. Результаты исследований TEXT и SOFT подтверждают, что ТАМ в монотерапии по-прежнему является вариантом выбора адъювантной ГТ у женщин в пременопаузе с ранним гормонпозитивным РМЖ, который имеет низкий риск прогрессирования. При высоком риске у женщин, сохранивших после ХТ пременопаузальный статус, следует рассматривать варианты ГТ с овариальной супрессией, правда, ценой более высокой токсичности, обусловленной искусственной менопаузой. Овариальная супрессия позволяет назначить ИА, что еще более уменьшает вероятность рецидива в группе высокого риска. Преимущества овариальной супрессии наиболее выражены в группе женщин моложе 35 лет. Качество жизни пациенток в сравниваемых группах ТАМ + СФЯ и ИА + СФЯ было схожим [19].

Для молодых женщин с ранним РМЖ актуален вопрос сохранения фертильности после ХТ. На сегодняшний день уже не ведутся дискуссии о возможности для женщины, которая прошла радикальное лечение по поводу РМЖ, рожать здоровых детей. Однако проведение ХТ у молодых пациенток может осложняться такими серьезными и зачастую необратимыми последствиями, как преждевременное наступление менопаузы и развитие бесплодия. Практически все цитостатики проникают через гематофолликулярный барьер, вследствие чего возникает прямое повреждение яичников; специфично, что в зависимости от цитостатиков повреждаются прежде всего гранулезные и тека-клетки. В результате этого возникает овариальная недостаточность, происходит снижение овариального резерва, прекращение менструального цикла. Неожиданными оказались результаты исследования III фазы исследования ROEMS [20], основной целью которого была оценка частоты сохраняющегося подавления функции яичников в течение двух лет при использовании гозерилина (агонист ЛГРГ) у женщин, получающих адъювантную циклофосфамидсодержащую ХТ по поводу раннего гормон-негативного РМЖ. Было доказано защитное влияние аналога природного ЛГРГ на фертильность молодых пациенток. Гозерелин назначался за неделю до начала ХТ, а прекращался через 2 нед после ее завершения. По результатам исследований частота наступления желанной беременности у женщин, функция яичников которых была подавлена на время ХТ, оказалась вдвое

выше, чем у пациенток, получивших исключительно ХТ (22,0 против 12,0%). Патология беременности и родов, частота невынашивания плода были ниже в группе пациенток с профилактическим отключением функции яичников гозерелином во время ХТ. У пациенток, у которых применялся гозерелин, также был замечен положительный эффект в показателях общей и безрецидивной выживаемости. У женщин пременопаузального периода, у которых планируется проведение ХТ, использование гозерелина можно рассматривать как профилактику преждевременного наступления менопаузы и возможность сохранения фертильности [20]. Эксперты 14-го международного консенсуса по терапии раннего РМЖ St. Gallen в 2015 г. пришли к следующим выводам и рекомендациям: овариальная супрессия с использованием агонистов ЛГРГ во время ХТ, учитывая наличие новых данных об их безопасности и эффективности, следует считать надежной стратегией сохранения функции яичников и фертильности, по крайней мере у больных РМЖ. Овариальная супрессия с использованием агонистов ЛГРГ во время ХТ может быть применена в сочетании с другими методами сохранения функции яичников, включая криоконсервацию яйцеклеток, что увеличивает как шанс рождаемости, так и сохранения функции половых желез после противораковых системных методов лечения [21].

Для завершения ХТ может быть два пути: менопауза и восстановление менструального цикла. Если у женщины остались жизнеспособные фолликулы в премордиальном пуле, то выходить они будут из него и созревать в течение 3–6 мес после окончания ХТ. На этот момент дифференцировать эти две группы пациенток невозможно, более того, оценка маркеров овариальной функции покажет одинаковые результаты, что затрудняет выбор препаратов для ГТ. И эта группа пациенток самая сложная для выбора правильной ГТ.

Итак, когда и как надо назначать ГТ гормонположительным пременопаузальным женщинам? Согласно заключению экспертов 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference Primary Therapy of Early Breast Cancer (2017) [22] адъювантная ГТ у пременопаузальных женщин проводится в следующих случаях: 1) назначение СФЯ: возраст 35 лет и моложе, поражение четырех или более лимфатических узлов, пременопаузальный

уровень эстрогенов после адъювантной ХТ; 2) ТАМ является стандартом адъювантной ГТ у больных в пременопаузе; 3) эксперты полагают, что СФЯ может быть назначена либо в комбинации с ТАМ, либо с ИА; 4) ХТ может вызвать временную или постоянную менопаузу у молодых женщин. Относительно больных, получавших ХТ, эксперты призывают быть осторожными при интерпретации данных таких лабораторных анализов гипофизарно-овариальной функции, как уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона или лютеинизирующего гормона и рекомендуют использование агонистов ЛГРГ для подавления функции яичников в случаях спорной оценки менопаузального статуса, особенно при применении ИА. СФЯ агонистами ЛГРГ должна проводиться пять лет. Согласно рекомендациям по лечению РМЖ у молодых женщин (3rd International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY3 2017)) все пациентки с гормонположительным РМЖ должны получать адъювантную ГТ. Монотерапия ТАМ на пять лет показана пациенткам с низким риском рецидива РМЖ, а на 10 лет должна быть предложена лицам высокого риска. Добавление агониста ЛГРГ к ТАМ показано больным с высоким риском, которые остались пременопаузальными после ХТ. Рекомендуется переключение на ИА после пяти лет применения ТАМ для пациенток, ставших постменопаузальными. Комбинацию ИА и агониста ЛГРГ (или овариальной абляции) следует рекомендовать пациенткам высокого риска. ИА в монотерапии противопоказана для пременопаузальных женщин без СФЯ. Пациентки с РМЖ I–II стадий, которым нельзя применять ТАМ (противопоказания или тяжелые нежелательные явления), могут получать агонист монотерапию ЛГРГ, овариоэктомию или агонист ЛГРГ + ИА. Оптимальная длительность применения агониста ЛГРГ не определена [23]. По рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 1.2019 адъювантная ГТ больным РМЖ в пременопаузе проводится по такой схеме: ТАМ на протяжении пяти лет ± овариальная супрессия или абляция, или ИА на протяжении пяти лет + овариальная супрессия или абляция.

Современная ГТ — обязательный компонент комплексного лечения больных РМЖ. При выраженной эффективности — это наиболее щадящий метод лекарственной терапии.

Список литературы

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру — «Рак в Україні, 2016–2017». — № 19. — С 44–45.
2. Han W. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer / W. Han // Breast Cancer Res. Treat. — 2010. — Vol. 119 (1). — P. 193–200.
3. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement / S. Guiu, S. Michiels, F. Andre [et al.] // Annals of Oncology. — 2012. — Vol. 23 (12). — P. 2997–3006.
4. Valavaara R. Reliability of estrogen receptors in predicting response to antiestrogens / R. Valavaara // Oncology. — 1997. — Vol. 11 (5). — P. 14–18.
5. Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions / L. Wein, S. J. Luen, P. Savas [et al.] // Br. J. Cancer. — 2018. — Vol. 119. — P. 4–11.

6. Clarke Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in for racial/ethnic groups / A. W. Kurian, K. Fish, S. J. Shema, C. A. // *Breast Cancer Res.*— 2010.— Vol. 12 (6).— R. 99.
7. *Stockwell S.* Classics in oncology. George Thomas Beatson, MD (1848–1933) / S. Stockwell // *CA Cancer J. Clin.*— 1983.— Vol. 33 (2).— P. 105–21.
8. *Jensen E. V.* Basic guides to the mechanism of estrogen action / E. V. Jensen, H. I. Jacobsen // *Rec. Prog. Horm. Res.*— 1962.— Vol. 18.— P. 387–414.
9. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA / G. L. Green, P. Gilna, M. Waterfield [et al.] // *Science.*— 1986.— № 231.— P. 1150–1154.
10. Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to verb-A / S. Green, P. Walter, V. Kumar [et al.] // *Nature.*— 1986.— № 320.— P. 134–139.
11. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary / G. G. Kuiper, E. Enmar, M. Peltö-Huikko [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1996.— Vol. 93.— P. 5925–5930.
12. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1) / A. H. Partridge, O. Pagani, O. Abulkhair [et al.] // *Breast.*— 2014.— Vol. 23.— P. 209–220.
13. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 / A. Goldhirsch, E. P. Winer, A. S. Coates [et al.] // *Ann Onc.*— 2013.— Vol. 24 (9).— P. 2206–2223.
14. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer / S. M. Swain, J. H. Jeong, C. E. Geyer [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 3; № 362 (22).— P. 2053–2065.
15. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group // *Lancet.*— 1996.— Vol. 2 (348).— P. 1189–1196.
16. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) pre/perimenopausal breast cancer patients who receive goserelin: first results of IBCSG trial / M. Castiglione-Gertsch, A. O'Neill, R. D. Gelber [et al.] // VIII. Proc. ASCO.— 2002.— Vol. 21.— P. 38 a. (abstr. 149).
17. *Roche H. H.* Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients with positive hormone receptors and 1–3 node-positive tumors: results of the FASG 06 Trial / H. H. Roche, P. P. Kerbrat, J. Bonnetterre // *Proc. ASCO.*— 2000.— Vol. 19.— P. 72 a (abstr. 279).
18. Ovarian ablation for premenopausal early-stage breast cancer: an update / L. Celio, E. Bajetta, L. Toffolatti [et al.] // *Tumori.*— 2000.— Vol. 86. P. 191–194.
19. M. M. Regan, O. Pagani, G. F. Fleming [et al.] Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials // *Breast.*— 2013.— Vol. 22.— P. 1094–1100.
20. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy // H. C. Moore, J. M. Unger, K. A. Phillips [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2015.— Vol. 372 (10).— P. 923–932.
21. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting / M. Lambertini, L. Del Mastro, M. C. Pescio [et al.] // *BMC Med.*— 2016.— Vol. 4.— P. 5–7.
22. *Curigliano H.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 / H. Curigliano, J. Burstein // *Annals of Oncology.*— 2017.— Vol. 28.— P. 1700–1712.
23. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3) / S. Paluch-Shimon, O. Pagani, A. H. Partridge [et al.] // *Breast.*— 2017.— Vol. 35.— P. 203–217.

РОЛЬ ГОРМОНОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ РАНЬОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНИХ ЖІНОК

М. В. САДЧИКОВА, Л. В. СИНЯВІНА, Н. М. ОТЧЕНАШ

Проведено систематичний аналіз даних сучасної літератури про застосування гормонотерапії у лікуванні раку молочної залози в пацієнок у пременопаузі. Подано етапи її становлення, розглянуто різні підходи до лікування пременопаузальних жінок із пухлинами грудної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, гормонотерапія, пременопауза.

ROLE OF HORMONE THERAPY IN TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER IN PREMENOPAUSAL WOMEN

M. V. SADCHIKOVA, L. V. SYNIAVINA, N. M. OTCHENASH

A systematic analysis of the data available in current publications on the use of hormone therapy in treatment of breast cancer in premenopausal women has been carried out. The stages of its formation have been presented, various approaches to the treatment of premenopausal women with breast tumours have been considered.

Key words: breast cancer, hormone therapy, premenopause.

Поступила 22.04.2019