

І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, М.Ф. Анікусько\*, І.І. Любота\*, Р.В. Любота

## ІНДУКОВАНА ХІМІОТЕРАПІЄЮ АМЕНОРЕЯ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ ТА ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

\*Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

### ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні. За даними Національного канцер-реєстру України, стандартизований показник захворюваності на РМЗ 2010 року становив 60,5 випадку на 100 тис. жіночого населення [1]. Близько 40% випадків РМЗ діагностуються у жінок у пременопаузі та 5% – у пацієнток віком до 40 років. У 60% пацієнток у пременопаузі розвивається гормонально залежний рак молочної залози (ГЗРМЗ), що вимагає призначення гормональної терапії (ГТ) [2]. Стандартом ГТ раку молочної залози у хворих у пременопаузі є призначення тамоксифену та/або пригнічення функції яєчників (ПФЯ) різними методами (хірургічний, променевиї або медикаментозний) після ад'ювантної хіміотерапії (АХТ) [15]. Індукування аменореї на тлі АХТ у хворих на РМЗ деякі автори розглядають як один із методів медикаментозного ПФЯ [6, 43]. Індукована хіміотерапією аменорея (ІХТА), обумовлена токсичною дією хіміопрепаратів на яєчники, по суті, є вторинною аменореєю. У низці клінічних досліджень доведено, що виникнення ІХТА у хворих на ГЗРМЗ віком до 50 років значно поліпшує прогноз перебігу захворювання [6, 39, 43]. Проте відсутність менструації на тлі проведеної ХТ не завжди є свідченням адекватного пригнічення гормонпродукуючої функції яєчників і/або настання менопаузи. Тому в клінічній практиці за виявлення ІХТА у хворих на ГЗРМЗ необхідно проводити диференційну діагностику між індукованою хіміотерапією менопаузою та первинною недостатністю яєчників, які супроводжуються аменореєю.

**Первинна недостатність яєчників (ПНЯ) після хіміотерапії** виникає внаслідок передчасного виснаження пула потенційно функціональних премордіальних фолікулів (ПМФ) на тлі ХТ, що призводить до виникнення аменореї та втра-

ти фертильності. Клінічно ПНЯ проявляється аменореєю протягом останніх 3 місяців у жінок до 40 років із раніше остаточно встановленим менструальним циклом, збільшенням концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) понад 40 МО/л і зниженням концентрації естрадіолу (Е2) менше від 10 пг/мл, визначених двічі з інтервалом в 1 міс. [11].

**Індукована хіміотерапією аменорея (ІХТА)** – це відсутність менструацій від 3 до 6 міс. на тлі приймання хіміотерапії у жінок, в яких були менструації протягом останніх 12 міс. перед початком хіміотерапії. Лабораторні показники (ФСГ та Е2) за ІХТА частіше за все не відрізняються від показників за ПНЯ. Інтервал між початком ХТ і виникненням аменореї залежить від віку пацієнток. У пацієнток віком до 40 років аменорея виникає через 6-12 міс. від початку ХТ, а у старших жінок – через 2-4 місяці [39].

**Пременопауза** – це період від перших порушень оваріально-менструального циклу (ОМЦ), викликаних зниженням функціональної активності яєчників, до настання менопаузи. Лабораторними критеріями пременопаузи є рівні  $ФСГ \leq 40$  МО/л та  $Е2 \geq 0$  пг/мл.

**Менопауза** – це остання самостійна менструація у житті жінки. Настання природної менопаузи встановлюють ретроспективно за аменореї, яка триває 12 місяців. Лабораторними критеріями менопаузи є рівні  $ФСГ > 40$  МО/л та  $Е2 < 10$  пг/мл [26].

У цій праці розглянуто основні патофізіологічні механізми виникнення ІХТА, а також критерії діагностики та клінічне значення різних порушень оваріально-менструального циклу у хворих на ГЗРМЗ у пременопаузі.

### ВПЛИВ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІЮ ЯЄЧНИКІВ

Вплив протипухлинної терапії на функцію яєчників залежить від віку пацієнтки, протоколу

ХТ, тривалості та кумулятивної дози цитостатиків. Цитостатична терапія прискорює природний процес старіння яєчників внаслідок пошкодження стероїдпродукуючих клітин (гранульози та текаклітин) і викликає апоптоз премордіальних фолікулів [11, 23, 34, 38].

**Вік.** Вираженість токсичного впливу цитостатиків визначається кількістю овоцитів у яєчниках. До настання природної менопаузи в яєчниках відбувається фізіологічний апоптоз близько 90% овоцитів, тобто кількість стероїдпродукуючих клітин залежить від віку жінки [21, 43]. Низка чинників, у тому числі і ХТ, індукують апоптоз гормонпродукуючих клітин, тим самим зменшуючи їх природний пул. Індуковане хіміотерапією пригнічення функції яєчників, що клінічно проявляється аменореєю, може викликатися цілковитим або частковим виснаженням фолікулярного апарату яєчників. У результаті це призведе до настання індукованої хіміотерапією менопаузи (ІХТМ) на тлі повного виснаження або ПНЯ чи ІХТА із частковим виснаженням фолікулярного пула яєчників [9, 43]. Менструальний цикл, скоріше за все, відновиться у молодих жінок із більшим базальним пулом стероїдпродукуючих клітин. Крім того, введення цитостатиків у фолікуліновій фазі менструального циклу спричиняє більш виражену токсичну дію на яєчники [16]. Також відомо, що жінки, у яких спостерігається ПНЯ або ІХТА, мають підвищений ризик передчасного настання менопаузи

порівняно з пацієнтками, у яких на тлі ХТ продовжуються менструації. Виникнення ПНЯ та ІХТА спостерігається у 21-71% хворих на РМЗ віком до 40 років та у 49-100% старших пацієнток [8, 17]. Наразі не існує даних про кількість жінок, у яких настала ІХТМ після ПНЯ на тлі ХТ та ІХТА. Проте лабораторні показники оваріального резерву жінки (антимюллерів гормон, інгібін В) можуть бути використаними для визначення необхідності аблятивної гормонотерапії.

**Протокол, дози та тривалість ХТ.** Чутливість стероїдпродукуючих клітин яєчників до різних цитостатиків неоднакова. Розподіл цитостатиків залежно від здатності викликати аменорею у хворих на рак молочної залози наведено у таблиці 1. Найчастіше аменорея виникає у хворих, які отримують алкілюючі цитостатики, найрідше – у хворих, які отримують антиметаболіти [21].

**Циклофосфамід-вмісні режими ХТ.** Основним циклофосфамід-вмісним режимом ХТ у хворих на РМЗ є протокол CMF (циклофосфамід по 100 мг/м<sup>2</sup> перорально з 1-го по 14-й день, метотрексат – 40 мг/м<sup>2</sup> і фторурацил – 600 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні кожні 4 тижні). Частота виникнення аменореї у пацієнток із РМЗ, які отримують ад'ювантну ПХТ за протоколом CMF, коливається від 21% до 71% у жінок віком до 40 років і від 40% до 100% у старших пацієнток [7, 14]. Зі збільшенням кількості циклів ПХТ за програмою CMF з 6 до 12 частота виникнен-

Таблиця 1

**Ризик виникнення аменореї на тлі використання різних цитостатиків у хворих на рак молочної залози**

Ризик виникнення аменореї	Назва цитостатику
Високий ризик (>80% хворих)	Циклофосфамід
	Ідифосфамід
	Хлорамбуцил
	Мелфалан
	Прокарбазин
Середній ризик (20-80%)	Тіотеп
	Цисплатин
	Карбоплатин
	Доксорубіцин
	Епірубіцин
Низький ризик (<20%)	Доцетаксел
	Блеоміцин
	Дактиноміцин
	Вінкрестин
	Вінбластин
	Метотрексат
	Меркаптопурин
	5-фторурацил

ня ІХТА складала 62% і 75% відповідно. У жінок віком до 45 років аменорея виникла у 31% випадків після 6 циклів СМФ проти 52,3% випадків у хворих, які отримали 12 циклів СМФ. Проте у хворих віком понад 45 років ІХТА виникла з однаковою частотою незалежно від кількості циклів ХТ і складала 97% після 12 циклів і 96% після 6 циклів [14]. Отже, у хворих на РМЗ віком понад 45 років збільшення кількості циклів ПХТ за протоколом СМФ з 6 до 12 не призведе до збільшення частоти виникнення ІХТА.

*Антрациклін-вмісні режими ХТ.* Питання виникнення аменореї у хворих на РМЗ на тлі антрациклін-вмісних протоколів ХТ залишається дискусійним. Спершу J. Vines і співавтори 1996 року повідомили про виникнення аменореї у 34% хворих після лікування РМЗ за програмою АС (циклофосфамід – 600 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 60 мг/м<sup>2</sup>) [6]. Потім, 2005 року, K. Pritchard і співавтори [31] опублікували результати дослідження NCIC CTG MA5, в якому ІХТА було зареєстровано у 43% хворих, яким проведено 6 циклів ад'ювантної ПХТ за протоколом СМФ, та у 51% пацієток, які отримали 6 циклів ПХТ за програмою СЕФ (циклофосфамід – 75 мг/м<sup>2</sup> перорально з 1-го по 14-й день, епірубіцин – 60 мг/м<sup>2</sup> і фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно у 1-й і 8-й дні кожні 3 тижні). Ці відмінності між досліджуваними групами були вірогідними протягом 6 міс., проте не виявлялися впродовж подальшого спостереження протягом 12 міс. Одним із висновків цього дослідження є те, що саме ІХТА, а не ПНЯ поліпшує віддалені результати лікування хворих на ГЗРМЗ [31]. Частота виникнення та тривалість аменореї була більшою у хворих, які отримували ХТ за протоколом СМФ і СЕФ (що пов'язано з більшою кумулятивною дозою циклофосфаміду), порівняно з хворими, яких лікували за протоколом АС.

*Таксан-вмісні режими ХТ.* Дані про виникнення ІХТА на тлі застосування таксан-вмісних режимів ХТ є суперечливими, що пов'язано з неможливістю проведення оцінки істинного впливу таксанів на функцію яєчників через застосування їх одночасно або послідовно з циклофосфамідом та антрациклінами. Так, у дослідженні BCIRG 001 ІХТА зареєстровано у 51,4% хворих, які отримали 6 циклів АПХТ за протоколом ТАС (доцетаксел – 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 50 мг/м<sup>2</sup> і циклофосфамід – 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні) та у 32,8% пацієток,

які отримали 6 циклів FAC (циклофосфамід – 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 50 мг/м<sup>2</sup> і фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні), а ІХТМ виникла у 47% хворих із групи ТАС та у 30% пацієток із групи FAC [22]. У дослідженні FNLCC PACS 01 ПНЯ зареєстровано з однаковою частотою (93% проти 92,8%) у хворих, які отримували 6 циклів АПХТ за протоколом FEC (циклофосфамід – 500 мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин – 100 мг/м<sup>2</sup> і фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні) або 3 цикли FEC із наступним проведенням 3 циклів доцетакселу – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно кожні 3 тижні. Частота відновлення менструацій протягом 1 року після ХТ складала 23,7% у групі 6FEC проти 35% у групі 3FEC/3D [5, 32].

### МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ЦИТОСТАТИКІВ НА ЯЄЧНИКИ

В основі патогенезу токсичного впливу хіміотерапії на яєчники лежить викликане дією цитостатиків виснаження оваріального резерву (ОР), що призводить до виникнення ПНЯ або ІХТА. Виділяють декілька механізмів, які лежать в основі індукованої хіміотерапією гонадотоксичності, а саме: пряма гонадотоксичність, оваріальна токсичність внаслідок гострого судинного інсульту, оксидативний стрес [12].

Пряму гонадотоксичність хіміотерапії обумовлено здатністю цитостатиків викликати апоптоз стероїдпродукуючих клітин. У передклінічних дослідженнях описано морфологічні порушення будови яєчників під дією в основному алкілюючих цитостатиків, які характеризуються некрозом ПМФ і клітин гранульози. Зменшення кількості ПМФ залежить від дози цитостатику [25]. Крім алкілюючих препаратів, пряма гонадотоксичність притаманна антрацикліновим антибіотикам.

У декількох дослідженнях виявлено гостре зменшення кровотоку у судинах яєчників на тлі введення доксорубіцину, що морфологічно проявлялось деструктивними змінами у капілярах і фіброзом у корковому шарі яєчників. Феномен оваріальної токсичності внаслідок гострого судинного інсульту характерний виключно для доксорубіцину [4, 24, 28].

Дані про ініціацію оксидативного стресу цитостатиками або опроміненням отримано на мишиних моделях. Циклофосфамід викликає оксидативний стрес у клітинах гранульози дозрілого фолікула за рахунок свого активного

метаболіту 4-гідроксициклофосфаміду (4НС), який утворюється після окислення цитохрому P450. 4НС переходить в активний метаболіт, який призводить до зменшення кількості глутатіону – головного антиоксиданту – та збільшення активних форм кисню, що стимулює апоптоз у клітинах гранульози [10, 40].

### ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

Функціональна активність яєчників після АПХТ у хворих на РМЗ репродуктивного віку має принципове клінічне значення для визначення тактики антигормональної терапії за ГЗРМЗ та оцінки так званого репродуктивного потенціалу хворих після хіміотерапії. Такі клінічні ознаки, як вік, вегето-судинні розлади, оліго- та аменорея є сурогатними показниками менопаузного статусу пацієнтки та мають розцінюватись лікарем лише як показання для більш детального вивчення функціональної активності яєчників та оваріального резерву [29, 30, 36]. Основні діагностичні критерії ПНЯ, ІХТА пременопаузи та менопаузи наведено вище.

Для оцінки ОР використовують такі методи: визначення кількості антральних фолікулів (КАФ), концентрації інгібіну В, антимюллерівго гормону, ФСГ та Е2 у крові.

Кількість антральних фолікулів (з 1-го по 4-й день ОМЦ) корелює із загальним числом премордальних фолікулів в яєчниках, що визначає репродуктивний вік жінки. Визначення КАФ є одним із найнадійніших ультразвукових тестів для визначення ОР і віку настання менопаузи. У таблиці 2 наведено дані щодо визначення репродуктивного потенціалу жінки залежно від КАФ [20].

Збільшення концентрації ФСГ є ознакою репродуктивного старіння. Поступове збільшення рівня ФСГ у ранній фолікуліновій фазі свідчить про зниження фертильності жінки та настання менопаузи приблизно через 10 років. Рівень ФСГ < 20 МО/л на 3-й день ОМЦ вказує на пременопаузний стан жінки та збереження

фертильності. Концентрація ФСГ  $\geq 30$  МО/л підтверджує пременопаузний стан жінки та практично цілковиту втрату фертильності, а рівень ФСГ  $\geq 40$  МО/л свідчить про настання менопаузи та повну втрату фертильності [42].

Послідовне зниження концентрації Е2 у крові (< 20 пг/мл) вказує на пременопаузний стан жінки, поступову втрату фертильності та на настання менопаузи за рівня Е2 < 10 пг/мл [13].

Інгібін В – це продукт преантральних фолікулів, тому його концентрація відображає фолікулярний резерв яєчників. Основною функцією інгібіну В є пригнічення секреції ФСГ гіпофізом. Зменшення сироваткового рівня інгібіну В нижче від 40 пг/мл відбувається приблизно за 4 роки перед настанням менопаузи. Інгібін В є найінформативнішим маркером функціональної активності яєчників, що обумовлено його зв'язком із дозріваючими фолікулами. Концентрація інгібіну В залежить від функціональної активності яєчників протягом ОМЦ, тому, скоріше за все, приймання тамоксифену не буде впливати на його концентрацію [35, 37].

Антимюллерів гормон (АМГ) продукується гранульозними клітинами яєчників, бере участь у регуляції фолікулогенезу шляхом пригнічення ФСГ-залежного росту та селекції преантральних і невеликих антральних фолікулів. Концентрація АМГ не залежить від рівня ФСГ і залишається сталою протягом ОМЦ [41]. Зниження рівня АМГ (< 1 нг/мл) спостерігається зі зменшенням кількості первинних фолікулів. Результати дослідження АМГ у здорових жінок показали, що його рівень досяг значень, менших від 1 нг/мл, за 5 років перед настанням менопаузи, тоді як рівень Е2 у тих же жінок почав знижуватися лише за 2 роки перед менопаузою [35]. Рівень АМГ є найбільш вірогідним маркером ОР, оскільки напряму корелює з КАФ [19].

Наразі КАФ, АМГ та інгібін В можна вважати найбільш надійними маркерами для оцінки оваріального резерву та фертильності у хворих на РМЗ. Крім того, рівень АМГ можна розглядати

Таблиця 2

#### Визначення репродуктивного потенціалу жінки залежно від кількості антральних фолікулів

КАФ (у кожному яєчнику)	Середня кількість років перед зачаттям останньої дитини	Середня кількість років перед менопаузою
20	14,8	24
15	9,3	18,4
10	4,2	12,9
5	–	7,3



як досить вірогідний критерій для визначення ІХТМ у хворих на ГЗРМЗ [3].

### ОБГОВОРЕННЯ

Виникнення аменореї у хворих на РМЗ внаслідок токсичного впливу хіміотерапії на яєчники не завжди є свідченням адекватного пригнічення гормонпродукуючої функції яєчників і/або настання менопаузи. У клінічних дослідженнях також доведено, що ІХТА не може розглядатися як показник репродуктивного потенціалу хворих на РМЗ, які отримують тамоксифен після АПХТ, а відновлення менструацій не завжди свідчить про відновлення фертильності [18]. Ймовірність відновлення функції яєчників залежить від віку пацієнтки на момент встановлення діагнозу та протоколу хіміотерапії. Натомість індивідуальний ризик виникнення ІХТМ спрогнозувати досить важко. Оцінка ОР перед початком і після проведення хіміотерапії може допомогти визначити ризик виникнення ІХТМ [27, 33]. Стан стероїдпродукуючої функції яєчників разом із віком пацієнтки має принципове значення для визначення тактики гормонотерапії хворих на ГЗРМЗ (рис. 1).

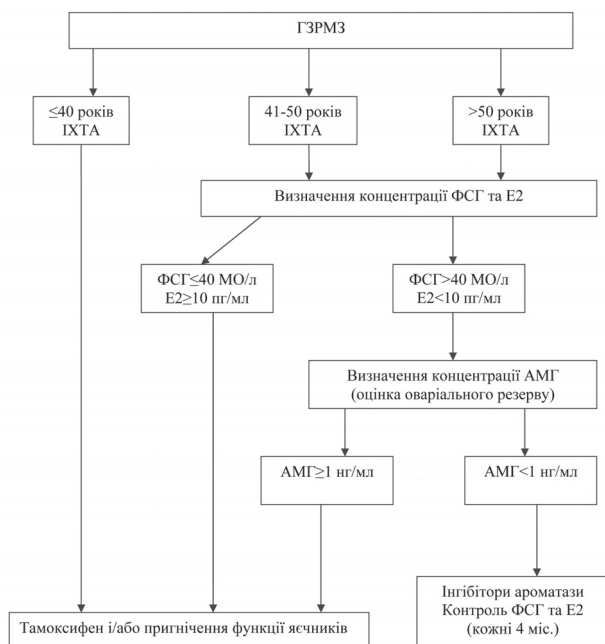
Хворим віком до 40 років з ІХТА необхідно призначати тамоксифен і/або пригнічення функції яєчників (хірургічна або променева абляція, агоністи ГнРГ) [15, 26]. У хворих на ГЗРМЗ із аменореєю віком від 41 до 50 років після хіміо-

терапії необхідно дослідити рівень ФСГ та Е2 у сироватці крові для визначення настання менопаузи. За пременопаузних рівнів ФСГ та Е2 доцільно призначати тамоксифен і/або пригнічення функції яєчників, а за виявлення менопаузних рівнів гормонів рекомендується додаткове визначення АМГ для оцінки оваріального резерву. За концентрації АМГ  $\geq 1$  нг/мл призначають тамоксифен і/або пригнічення функції яєчників, у разі виявлення АМГ  $< 1$  нг/мл можливо призначення інгібіторів ароматази з періодичним моніторингом рівнів ФСГ та Е2 (кожні 4 міс.). За умов виникнення ІХТА у хворих на ГЗРМЗ віком понад 50 років тактика дообстеження та лікування є такою ж, як і для хворих віком 41-50 років [3].

Слід наголосити, що ІХТА – це сурогатний критерій функціональної активності яєчників, вона може бути тимчасовою та оборотною, надто у пацієнток віком до 40 років. Крім того, жінки з ІХТА можуть завагітніти, адже овуляція може відбуватися навіть на тлі аменореї, тому жінки мають бути проінформовані про необхідність контрацепції [42].

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Бюлетень* Національного канцер-реєстру № 12 – "Рак в Україні, 2010-2011", Київ, 2013.
2. Щепотин І.Б., Зотов А.С., Любота Р.В., Аникусько Н.Ф., Любота І.І. Молекулярные типы рака грудной железы, установленные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения // Клиническая онкология. – 2012. – Т. 4, №8. – С. 1-4.
3. Anderson R.A., Cameron D.A. Pretreatment serum anti-Mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 96, №5. – P. 1336-1343.
4. Ben-Aharon I., Bar-Joseph H., Tzarfaty G. et al. Doxorubicin-induced ovarian toxicity // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2010. – Vol. 4, №1. – P. 8-20.
5. Berliere M., Dalenc F., Malingret N. et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel // BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 56-62.
6. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // Journal of Clinical Oncology. – 1998. – Vol. 14, № 6. – P. 1718-1729.
7. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M et al. 30



**Рис. 1.** Тактика гормонотерапії у пременопаузних хворих на ГЗРМЗ з ІХТА.

- years' follow-up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, №10. – P. 217-220.
8. *Brougham M.F., Crofton P.M., Johnson E.J. et al.* Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, №5. – P. 2059-2067.
  9. *Del Mastro L., Giraudi S., Levaggi A., Pronzato P.* Medical approaches to preservation of fertility in female cancer patients // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 387-396.
  10. *Devine P.J., Perreault S.D., Luderer U.* Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity // *Biology of Reproduction*. – 2012. – Vol. 86 №2. – P. 1-10.
  11. *De Vos M., Devroey P., Fauser B.* Primary ovarian insufficiency // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 911-920.
  12. *Domingo J., Guillén V., Ayllón Y. et al.* Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 97, №3. – P. 930-934.
  13. *Gracia C.R., Sammel M.D., Freeman E.W. et al.* Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. // *Menopause*. – 2005. – Vol. 12, №2. – P. 128-135.
  14. *Goldhirsch A., Gelber R., Castiglione M.* The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients: the international breast cancer study group // *Ann Onco*. – 1990. – Vol. 9, №1. – P. 183-188.
  15. *Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. and Panel members.* 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 // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22, №3. – P. 1736-1747.
  16. *Goodwin P.J., Pritchard K.I., Trudeau M., Hood N.* Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17, №4. – P. 2365-2370.
  17. *Johnson J., Canning J., Kaneko T., Pru J.K., Tilly J.L.* Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary // *Nature*. – 2004. – Vol. 28, №4. – P. 145-150.
  18. *Kelsey T.W., Wallace W.H.* Human ovarian reserve from conception to menopause // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, №1. – P. 1-9.
  19. *La Marca A., Broekmans F.J., Volpe A. et al.* Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, №9. – P. 2264-2275.
  20. *Lambalk C.B., van Disseldorp J., de Koning C.H., Broekmans F.J.* Testing ovarian reserve to predict age at menopause // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 63, №4. – P. 280-291.
  21. *Lee S., Kil W.J., Chun M. et al.* Chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer // *Menopause*. – 2009. – Vol. 16, №1. – P. 98-103.
  22. *Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, №22. – P. 2302-2312.
  23. *Meirow D., Biederman H., Anderson R.A., Wallace W.H.* Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 53, №4. – P. 727-739.
  24. *Meirow D., Dor J., Kaufman B. et al.* Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury // *Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 22, №2. – P. 1626-1633.
  25. *Meirow D., Lewis H., Nugent D., Epstein M.* Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool // *Human Reproduction*. – 1999. – Vol. 14, №1. – P. 1903-1907.
  26. *National Comprehensive Cancer Network – Breast Cancer Guidelines 2011* // [www.nccn.org](http://www.nccn.org), accessed June. – 2011.
  27. *Oktay K., Oktem O., Reh A., Vahdat L.* Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, №24. – P. 4044-4046.
  28. *Oktem O., Oktay K.* Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, №10. – P. 2222-2229.
  29. *Partridge A., Gelber S., Peppercorn J. et al.* Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors // *Clin Breast Cancer*. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 65-69.
  30. *Partridge A., Ruddy K., Gelber S. et al.* Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94, №2. – P. 638-644.
  31. *Pritchard K., Levine M., Bramwell V. et al.* A randomized trial comparing CEF to CMF in premenopausal women with node positive breast cancer. update of NCIC CGT MA5 (national cancer institute of Canada clinical trials group trial MA5) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, №22. – P. 5166-5170.
  32. *Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, №36. – P. 5664-5671.
  33. *Rosendahl M., Andersen C.Y., La Cour Freiesleben N. et al.* Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in

- women of fertile age // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94, №1. – P. 156-166.
34. *Schover L.R.* Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, №5. – P. 753-758.
  35. *Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. et al.* Anti-Mullerian hormone and inhibin B in ovarian aging and the menopause transition // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, №1. – P. 3478-3483.
  36. *Su H.* Measuring ovarian function in young cancer survivors // *Minerva Endocrinol.* – 2010. – Vol. 35, №4. – P. 259-270.
  37. *Su H.I., Sammel M.D., Green J.* AntiMullerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, №3. – P. 592-599.
  38. *Sukumvanich P., Case L.D., van Zee K. et al.* Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, №13. – P. 3102-3111.
  39. *Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E. Jr. et al.* Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, №22. – P. 2053-2065.
  40. *Tsai-Turton M., Luong B.T., Tan Y., Luderer U.* Cyclophosphamide induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion // *Toxicological Sciences*. – 2007. – Vol. 98, №3. – P. 216-230.
  41. *van Disseldorp J., Faddy M.J., Themmen A.P.* Relationship of serum antiMullerian hormone concentration to age at menopause // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, №1. – P. 2129-2134.
  42. *van Montfrans J.M., Hoek A., van Hooff M.H.* Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population // *Fertility and Sterility*. – 2000. – Vol. 74, №1. – P. 97-103.
  43. *Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M.* Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, №36. – P. 5769-5779.

## РЕЗЮМЕ

**Индукцированная химиотерапией аменорея у больных раком молочной железы: основные механизмы и диагностические критерии нарушения функции яичников**  
**И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, М.Ф. Аникусько, И.И. Любота, Р.В. Любота**

Достижение аменореи на фоне химиотерапии у больных раком молочной железы некоторые авторы

рассматривают как один из методов медикаментозного подавления функции яичников. Индуцированная химиотерапией аменорея обусловлена токсическим действием химиопрепаратов на яичники. Ее возникновение зависит от возраста пациентки, протокола и продолжительности ХТ, а также кумулятивной дозы химиопрепаратов. Индуцированная химиотерапией аменорея возникает у 70% женщин в пременопаузе, у 40% больных РМЖ в возрасте до 40 лет и у 90% старших женщин. В ряде клинических исследований доказано, что возникновение аменореи на фоне химиотерапии у больных с гормонально зависимым раком молочной железы в возрасте до 50 лет улучшает показатели выживаемости. Однако отсутствие менструации вследствие проводимой химиотерапии не всегда является свидетельством адекватного угнетения гормонпродуцирующей функции яичников и/или наступления менопаузы. В обзоре рассмотрены основные патофизиологические механизмы возникновения индуцированной химиотерапией аменореи, а также критерии диагностики и клиническое значение различных нарушений овариально-менструального цикла у пременопаузальных больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, индуцированная химиотерапией аменорея, диагностические критерии.

## SUMMARY

**Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: basic mechanisms and diagnostic criteria of ovarian dysfunction**  
**I. Shchepotin, A. Zotov, M. Anikusko, I. Lyubota, R. Lyubota**

Occurrence of amenorrhea during chemotherapy in patients with breast cancer, some authors regard as a method of drug suppression of ovarian function. Chemotherapy-induced amenorrhea, due to the toxic effect of chemotherapy on the ovaries. Its appearance depends on the age of the patient, and the duration of chemotherapy protocol, as well as the cumulative dose of chemotherapy. Chemotherapy-induced amenorrhea occurs in 70% of premenopausal women, 40% of patients with breast cancer before age 40 years and 90% of women over 40. Several clinical trials show that the occurrence of amenorrhea during chemotherapy in patients with hormone-dependent breast cancer before age 50 improves survival. However, the absence of menstruation due to chemotherapy is not always an indication of adequate suppression of hormone-producing function of the ovaries and / or the onset of menopause. In this review the main physiological mechanisms of chemotherapy-induced amenorrhea, as well as criteria for the diagnosis and clinical significance of various disorders of ovarian-menstrual cycle in premenopausal patients with breast cancer are discussed.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy-induced amenorrhea, the diagnostic criteria.

Дата надходження до редакції 21.03.2013 р.