

ФГБУ  
Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина  
Минздрава России  
(Россия, Москва)

## МОЛОДОЙ ВОЗРАСТ: РАК, БЕРЕМЕННОСТЬ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ

А.А. Пароконная

### YOUNG AGE: CANCER, PREGNANCY, FERTILITY

*А.А. Пароконная*  
Доктор медицинских наук,  
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина,  
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе 23.  
Тел.: 8 (903) 1991835,  
E-mail: ANAPARI@yandex.ru.

*A.A. Parokonnyaya*  
Doctor of Medicine,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,  
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse 23.  
Phone: 8 (903) 1991835,  
E-mail: ANAPARI@yandex.ru.

Рак на фоне беременности встречается достаточно редко: 1 случай на 1000–3000 беременностей. Наиболее распространенные злокачественные новообразования, диагностируемые на фоне беременности: рак молочной железы, рак шейки матки, меланома, лимфома и лейкомия. Хирургическое вмешательство наиболее рационально планировать во втором триместре беременности. Химиотерапия проводится с 13–14 недели. Исследования не показали различий в развитии у детей, подвергшихся химиотерапии в утробе, по сравнению со сверстниками. Бесплодие после применяемых методик лечения рака развивается у 50–95% пациентов. Гонады (яички/яичники) могут быть временно или постоянно повреждены при химио- и лучевой терапии. Криоконсервация спермы до начала лечения является надежным методом сохранения фертильности у мужчин. Для женщин существует ряд стратегий сохранения фертильности: криоконсервация эмбрионов, сохранение ооцитов, криоконсервация яичников (замораживание тканей), подавление яичников, транспозиция яичников.

**Ключевые слова:** рак и беременность, рак и репродукция, фертильность, онкология, криоконсервация.

Cancer during pregnancy is rare: 1 case for 1000–3000 pregnancies. The most common malignant neoplasms complicating pregnancy are: breast cancer, cervical cancer, melanoma, lymphoma, and leukemia. Surgery for cancer is rationally planned during the second trimester of pregnancy. Chemotherapy can be performed from the 13–14 weeks. Studies have shown no developmental differences in children exposed to chemotherapy in utero compared with their non-exposed peers. Infertility after the applied methods of cancer treatment develops in 50–95% of patients. Gonads (testicles/ovaries) can be temporarily or permanently damaged by chemo and radiation therapy. Men have the well-established option cryopreserving sperm for later use. For women, there are a number of strategies for preserving fertility: embryo cryopreservation, oocyte preservation, ovarian cryopreservation (tissue freezing), ovarian suppression, ovarian transposition

**Keywords:** cancer and pregnancy, cancer and reproduction, fertility, oncology, cryopreservation.

## Введение

Помимо целого ряда проблем, связанных с особенностями диагностики, лечения и прогноза какого-либо онкологического заболевания, выявляемого у больных молодого возраста, необходимо решать вопросы, присущие исключительно пациентам этой возрастной группы. К ним относятся: диагностика и лечение молодой женщины при подозрении на злокачественную опухоль во время беременности, проблемы безопасности и возможных сроков зачатия ребенка, наступающего после лечения, и применение современных методов сохранения фертильности молодых пациентов до начала лечения.

## Рак во время беременности

Рак является второй по частоте причиной смерти пациентов в активный репродуктивный период жизни. «Тенденция к омоложению» рака стала заметна в последние 20 лет, когда фактору молодого возраста и связанным с ним особенностям заболевания, онкологи стали уделять пристальное внимание. В то же время все больше молодых женщин откладывают планирование беременности на более старший возраст. Сближение этих двух тенденций может привести в ближайшие годы к росту заболеваемости и диагностике рака непосредственно на фоне существующей беременности.

Частота выявления рака у беременных достаточно низкая и составляет от 0,07 до 0,1% всех злокачественных опухолей. В Европе ежегодно диагностируется от 3000 до 5000 пациенток с раком на фоне беременности. В США отмечается 1 случай рака на 1000 беременных женщин (табл. 1) [1].

Постановка диагноза «рак» во время существующей беременности ставит перед врачом не только проблему подбора эффективных методов лечения, но

и ряд психологических, этических и религиозных вопросов. Современный «цивилизованный» подход при планировании диагностики и лечения онкологических заболеваний предполагает начало медицинских мероприятий на фоне существующей беременности, без ее прерывания. В этой связи все планируемые мероприятия не должны нести потенциальный тератогенный эффект. Проведенные исследования оценки состояния здоровья детей, перенесших внутриутробно химиотерапию, не показали увеличения в этой группе ни мальформаций, ни врожденных патологий, ни нарушения функционирования различных органов, ни психических отклонений. Когнитивные функции у детей не нарушены [2, 3].

Пациентка должна быть полностью информирована о диагнозе и прогнозе. Любые медицинские мероприятия, проводимые у беременной больной, требуют подписания информированного согласия пациенткой и родственником. Диагностические мероприятия во время беременности ограничены физиологическими особенностями беременной, а также необходимостью избегать тератогенных процедур. Так, рентгенография при необходимости возможна, но с экранированием области живота; МРТ возможна только во время 2-го и 3-го триместра и без контрастирования гадолинием; КТ и ПЭТ-КТ не выполняются, а радиоизотопного исследования следует избегать [4].

Лечение рака во время беременности предполагает мультидисциплинарный подход с привлечением не только онколога, но и акушера, генетика, а в ряде случаев и психолога.

Особенности того или иного заболевания могут сказываться на состоянии плода вне зависимости от проводимого лечения. Так, некоторые агрессивные виды рака (например, острый лейкоз), имеют плохой прогноз для развивающегося плода, особенно если лейкоз диагностирован в первом триместре.

Таблица 1.

**Частота рака различных локализаций, диагностированного на фоне беременности (Pavlidis N. 2002).**

Локализация опухоли	Частота (число заболевших на число беременностей или родов)
Рак молочной железы	1:3.000–10.000
Рак шейки матки	1.2:10.000
Лимфома Ходжкина	1:1.000–6.000
Меланома	2.6:1.000
Лейкозы	1:75.000–100.000
Рак яичников	1:10.000–100.000
Колоректальный рак	1:13.000

Осложнения, связанные с панцитопенией, включают инфекции, эндометрит и хориоамнионит, которые могут угрожать жизни матери. При меланоме изначально повышен риск развития метастазов в плаценте и непосредственно в тканях плода. Подобные обстоятельства, а также распространенная стадия при постановке диагноза в первом триместре, требуют обсуждения вопроса о прерывании беременности.

Вопрос прерывания беременности на сроке постановки диагноза диктуется в ряде случаев невозможностью подбора лечебных мероприятий, альтернативных тератогенным. Так, если необходимо провести лучевую терапию при раке шейки матки или вульвы и данный метод невозможно заменить химиотерапией, врач и пациентка должны обсудить необходимость прерывания беременности, так как лучевая терапия противопоказана на любом сроке.

Хирургическое лечение возможно на любом сроке беременности, однако беременным пациенткам лучше всего проводить операции, начиная со 2-го триместра, когда завершится период эмбриогенеза [5, 6]. Хирургических вмешательств в 3-м триместре следует избегать в связи с вероятностью преждевременных родов. И уж если совсем невозможно избежать хирургического вмешательства в 3-м триместре, то его следует проводить в учреждении, обеспеченном отделением интенсивной терапии новорожденных и соответствующим медицинским персоналом. Лапароскопия возможна до 15–16 недель беременности. В дальнейшем она затруднена вследствие технических трудностей размещения троакара и визуализации внутрибрюшных органов [7].

К особенностям проведения хирургического этапа следует отнести положение пациентки на операционном столе (на левом боку 45%), интраоперационный мониторинг состояния плода (сердечной деятельности), необходимость поддержания стабильных цифр артериального давления и сердечный ритм матери. Послеоперационное обезболивание не имеет ограничений и выполняется по необходимости. Многие хирургические манипуляции могут выполняться под местным обезболиванием, с минимальной седацией.

Следует избегать антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, а именно препаратов тетрациклинового ряда и фторхинолонов. Фторхинолоны воздействуют на развитие костной ткани плода, а тетрациклины приводят к аномальному развитию зубов.

Доказанная безопасность проведения химиотерапии у беременных больных распространяется на такие препараты как адриамицин, эпирубицин, циклофосфан, карбоплатин, препараты из группы таксанов, винкристин, интерферон. К препаратам высокого риска мальформаций относят аминоптерин, метотрексат, бусульфан, прокарбазин, тамоксифен. Безопасность таргетных препаратов не исследована. В связи с 10–25% доказанным риском развития

мальформаций, и 30% риском спонтанного аборта, химиотерапия не проводится в 1-м триместре. При проведении химиотерапии во 2-м и 3-м триместрах частота мальформаций составляет 3–4%, что соответствует общепопуляционным рискам. Проведение химиотерапии во 2-м и 3-м триместрах может сопровождаться маловесностью плода, его миелосупрессией, внутриутробными инфекциями, кровотечением, преждевременными родами в 20–40% [8].

Общими правилами проведения химиотерапии во время беременности являются: начало терапии не ранее 13–14 недели, завершение на сроке 35 недель. Способ родоразрешения определяется акушером. Роды планируются спустя 2 недели после последнего введения химиопрепарата. Снижение дозы препаратов или изменение режима введения не рекомендовано.

### Сохранение фертильности у больных молодого возраста

Все чаще онкологические больные хотят сохранить после лечения способность к деторождению. Но противоопухолевое лечение, включающее лучевую терапию, химиотерапию, оперативное вмешательство, гормонотерапию, приводит к истощению овариального резерва и преждевременной менопаузе у женщин и нарушению сперматогенеза у мужчин.

Яичники женщин в возрасте после 40 лет более подвержены негативному влиянию цитостатиков, в то время как репродуктивная функция молодых пациенток более устойчива. Бесплодие после химиотерапии у женщин среднего репродуктивного возраста наблюдается в 30–70% случаев [9].

Преждевременная недостаточность яичников у молодых женщин, перенесших химиотерапию, характеризуется аменореей, бесплодием, гипоэстрогенией и повышенным содержанием гонадотропинов. При частичном повреждении яичников овуляторная функция восстанавливается после окончания лечения, но отличается меньшей продолжительностью. При аменорее, индуцированной химиотерапией, 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. Клинический «размах» овариальной дисфункции (олигоменорея, временная аменорея, настоящая менопауза) зависит от объема поражения яичников химиотерапевтическими препаратами. Степень риска аменореи зависит от используемых препаратов и режимов химиотерапии (табл. 2).

Несмотря на возобновление менструальной функции у женщины после химиотерапии, объективное обследование указывает на яичниковую недостаточность. Ультразвуковое исследование объема яичников,

Таблица 2.

**Риск индуцированной аменореи и используемый режим химиотерапии**

Степень риска аменореи	Препараты, режимы, возраст пациентки
Высокий риск (>80% женщин)	CMF, CEF, CAF 6 курсов у женщин $\geq 40$ лет; Циклофосфамид 5 г/м <sup>2</sup> у женщин $\geq 40$ лет; Циклофосфамид 7,5 г/м <sup>2</sup> у женщин <20 лет; Режимы, включающие прокарбазин – MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD
Средний риск (30–70% женщин)	CMF, CEF, CAF 6 курсов у женщин 30–39 лет; АС у женщин $\geq 40$ лет.
Низкий риск (менее 20% женщин)	CMF, CEF, CAF 6 курсов у женщин <30 лет; АС у женщин 30–39 лет; Неалкилирующие химиопрепараты, ABVD, CHOP, COP; антрациклин + цитарабин
Влияние на фертильность крайне мало	метотрексат + фторурацил; винкристин (совместно с другими препаратами)
Риск не оценен	паклитаксел, доцетаксел (таксаны в АС протоколах); оксалиплатин; иринотекан; бевацизумаб; цетуксимаб; трастузумаб; эрлотиниб; иматиниб

числа антральных фолликулов, определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибина В и антимюллерового гормона в сыворотке крови пациентки позволяют выявить снижение овариального резерва.

Вспомогательные репродуктивные технологии применяются на сегодняшний день и у онкологических больных. Забор половых клеток для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующей криоконсервацией позволяет сохранить генетический материал до начала агрессивного лечения. С внедрением метода витрификации более 60% зрелых яйцеклеток выживают после размораживания. Преимуществом метода является независимость женщины от наличия спермы донора или партнера. Однако есть и недостатки: необходимо стимулировать суперовуляцию, что в случае гормонозависимых опухолей может оказаться небезопасным, а также прибегать к отсрочке химиотерапии [10, 11].

Сбор незрелых ооцитов и созревание их *in vitro* может стать перспективным методом, так как при этом не требуется стимуляция суперовуляции, отсрочка начала терапии, постоянный партнер-донор спермы. Незрелые клетки лучше переносят криоконсервацию, однако готовые эмбрионы выдерживают ее еще лучше.

Консервация эмбрионов на сегодняшний день – это метод, признанный онкологами и отраженный в современных рекомендациях по сохранению фертильности у онкологических больных. Однако получение достаточного числа эмбрионов требует иногда 2–3 мес. – 2–3 циклов стимуляции овуляции, что вынужденно отодвигает начало лечения. Для

снижения риска стимуляцию яичников проводят с использованием тамоксифена или ингибиторов ароматазы [12]. Необходимо также наличие постоянного партнера-донора спермы. Успех процедуры зависит от возраста пациентки и от конечного числа замороженных эмбрионов.

Криоконсервация ткани яичника – перспективный метод для онкологических больных, но он пока находится на этапе разработки. Преимущества этого метода в том, что он прост в исполнении, нет необходимости стимулировать овуляцию, нет задержки в лечении. Забор ткани яичника выполняют лапароскопически под общей анестезией. Тонкие срезы ткани замораживают, после размораживания проводят их гетеротопическую (пересадка в другой орган) или ортотопическую (пересадка в яичники) аутотрансплантацию или ксенотрансплантацию. Перед замораживанием и трансплантацией ткань подвергают анализу с целью выявления опухолевых клеток [13, 14].

Альтернативой методам вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических больных может стать применение агонистов GnRH. Установлено, что с помощью агонистов (гозерелин, трипторелин и т.д.) и подавляя активность гипофиза и выработку ФСГ и ЛГ, можно снизить уровень эстрогенов и прогестин в плазме, опосредованно подавляя функцию яичников – тогда снижается число зреющих фолликулов, и аменорея вследствие проведенной химиотерапии отмечается реже. Препараты назначают за 2 нед. до начала химиотерапии [15, 16].

Лишь 20–50% молодых мужчин, перенесших комбинированное лечение рака, через 2–3 года имеют

показатели сперматогенеза, достаточные для зачатия, а у 50–70% больных с опухолями яичка отмечают изначально низкое качество спермы. Причина мужского бесплодия – цитотоксическое повреждение герминальных клеток в процессе лечения. Снижение количества и функций сперматозоидов обычно обратимо, но восстановление может занять 2–3 года после окончания химиотерапии. Степень снижения фертильности у мужчин зависит от их возраста, дозы и режима введения цитостатиков. Риск стойкой олиго- и азооспермии возрастает при сочетании химиотерапии с лучевой терапией. Мужскую фертильность оценивают по спермограмме, количеству, подвижности и морфологии сперматозоидов.

В настоящее время активно используют криоконсервацию спермы. Проведение ЭКО размороженными сперматозоидами столь же эффективно, как и свежей спермой. Оптимальная процедура заготовки спермы

включает воздержание в течение минимум 48 ч. до эякуляции и сбор нескольких образцов. Попытки защитить клетки сперматогенного эпителия от воздействия химиотерапевтических средств путем введения стероидов и/или аналогов ГнРГ для торможения функции яичек дали малообнадешивающие результаты как в эксперименте, так и в клинике.

Таким образом, при планировании химиотерапии, пациентов репродуктивного возраста необходимо информировать о возможной потере фертильности и обсуждать с ними все возможности ее сохранения. И если имеются обстоятельства, требующие длительной отсрочки лечения основного заболевания, то запланированные методы вспомогательных репродуктивных технологий следует исключить из плана ведения больной: приоритетом остается своевременное и радикальное лечение основного заболевания [17].

## Список литературы

1. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 7. – P. 279–287.
2. *Amant F., Vandenbroucke T., Verbeeck M. et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373. – P. 1824–1834.
3. *Cardonick E.H., Gringlas M.B., Hunter K., Greenspan J.* Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls // *American Journal Obstet Gynecology*. – 2015. – Vol. 212. – P. 658e1–658e8.
4. *Weisz B., Meirou D., Schiff E. et al.* Impact and treatment of cancer during pregnancy // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2004. – Vol. 4. – P. 889–902.
5. *Moran B.J., Yano H., Al Zabir N. et al.* Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy // *Lancet Oncology*. – 2007. – Vol. 8. – P. 536–544.
6. *Ni Mhuireachtaigh R., O’Gorman D.A.* Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery // *Journal of clinical anesthesia*. – 2006. – Vol. 18. – P. 60–66.
7. *Challoner K., Incerpi M.* Nontraumatic abdominal surgical emergencies in the pregnant patient // *Emergency medicine clinics of North America*. – 2003. – Vol. 21. – P. 971–985.
8. *Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V. et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – Suppl. 6. – P. 160–170.
9. *Акопян Л.В., Белобородов С.М.* Возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. – 2003. – № 6. – С. 29–40.
10. *Azim H.A.Jr.* Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study / H.A.Jr Azim, N. Kroman, M. Paesmans et al. // *American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – P. 73–79.
11. *Dunn L., Fox K.R.* Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 21(1). – P. 68–73.
12. *Kim J., Turan V., Oktay K.* Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016 – Apr. – Vol. 101. – № 4. – P. 1364–1371.
13. *Hart R.* Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer // *British medical journal*. – 2008. – Vol. 337. – P. 1045.
14. *Redig A.J., Brannigan R., Stryker S.J. et al.* Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – № 1. – P. 4–10.
15. *Blumenfeld Z.* How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries // *Oncologist*. – 2000. – Vol. 12. – P. 1044–1054.
16. *Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial // *Journal of the American Medical Association*. – 2011. – Vol. 306. – № 3. – P. 269–276.

17. Пароконная А.А. Органосохранное лечение рака молочной железы внутренней и центральной локализации начальных стадий (T1-NoMo): автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н.: специальность 14.00.14 / Пароконная Анастасия Анатольевна; [НИИ клин. онкологии Онколог. науч. центра им. Н.Н. Блохина Рос. акад. мед. наук]. – М.: Б.и., 1998. – 23 с.: ил.

## References

1. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // *Oncologist*. 2007; 7: 279-287.
2. *Amant F., Vandenbroucke T., Verbeeck M. et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy // *The New England journal of medicine*. Nov 5; 373(19): 1824-34. doi: 10.1056/NEJMoa1508913. Epub 2015 Sep 28.
3. *Cardonick E.H., Gringlas M.B., Hunter K., Greenspan J.* Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls // *American Journal Obstet Gynecology*. 2015 May; 212(5): 658.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.032. Epub 2014 Nov 27.
4. *Weisz B., Meirou D., Schiff E. et al.* Impact and treatment of cancer during pregnancy // *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2004; 4: 889-902. doi: 10.1586/14737140.4.5.889.
5. *Moran B.J., Yano H., Al Zabir N. et al.* Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy // *Lancet Oncology*. 2007; 8: 536-544.
6. *Ni Mhuireachtaigh R., O'Gorman D.A.* Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery // *Journal of clinical anesthesia*. 2006; 18: 60-66. doi: 10.1016/j.jclinane.2004.11.009.
7. *Challoner K., Incerpi M.* Nontraumatic abdominal surgical emergencies in the pregnant patient // *Emergency medicine clinics of North America*. 2003; 21: 971-985.
8. *Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V. et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013; 24(6): 160-170.
9. *Akopyan L.V., Beloborodov S.M.* The possibility of preserving reproductive function in cancer patients (literature review) // *Reproduction problems*. 2003; 6: 29-40.
10. *Azim H.A.Jr.* Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study / H.A.Jr Azim, N. Kroman, M. Paesmans et al. // *American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31: 73-79.
11. *Dunn L., Fox K.R.* Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009; 21(1): 68-73. doi: 10.1097/GCO.0b013e32831e13b9.
12. *Kim J., Turan V., Oktay K.* Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101(4): 1364-1371.
13. *Hart R.* Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer // *British medical journal*. 2008; 337: 1045. doi: 10.1136/bmj.a2045.
14. *Redig A.J., Brannigan R., Stryker S.J. et al.* Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients // *Cancer*. 2011; 117(1): 4-10.
15. *Blumenfeld Z.* How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries // *Oncologist*. 2000; 12: 1044-1054.
16. *Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial // *Journal of the American Medical Association*. 2011; 306(3): 269-276. doi: 10.1001/jama.2011.991.
17. *Parakonная А.А.* Organ-protective treatment of breast cancer of internal and central localization of the initial stages (T1-NoMo): Abst. of Diss. on Cand. of Med. 14.00.14. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Moscow, B.i. 1998; 23 ill.