

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития РФ,  
Санкт-Петербург

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ, АДЬЮВАНТНАЯ И ПАЛЛИАТИВНАЯ)

Г.М. Телетаева

*Несмотря на различные механизмы действия, роль всех известных в настоящее время методов гормонотерапии сводится в конечном счёте к уменьшению влияния эстрогенов на опухолевые клетки, что в случае гормонозависимой опухоли приводит к замедлению роста, а у некоторых больных – к уменьшению уже существующих опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения.*

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой формой злокачественных опухолей среди женщин в экономически развитых странах. Усовершенствование ранней диагностики и использование адьювантной терапии существенно улучшили результаты лечения больных ранним РМЖ. В отдельных, прогностически благоприятных, группах пациенток с ранним РМЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 98%. Однако, более чем у половины больных РМЖ на том или ином этапе заболевания развиваются отдалённые метастазы. Пик вероятности манифестации диссеминации процесса приходится на 2-3 годы после первичного лечения, хотя риск метастазирования сохраняется у больных и после 5-10 лет.

Метастатический РМЖ (мРМЖ) является неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь клинически значимых регрессов. Считается, что медиана продолжительности жизни больных мРМЖ составляет около 24 мес. В то же время у менопаузальных больных гормоночувствительным РМЖ даже при наличии множественных метастазов медиана продолжительности жизни может достигать 4 лет, колеблясь в пределах от 5 до 50 месяцев [15].

Особенности течения и возможности лечения РМЖ прежде всего определяют биологическими особенностями опухолевых клеток - содержанием рецепторов стероидных гормонов, Her-2-статусом, степенью злокачественности, распространённостью процесса (стадией заболевания), возрастом и состоянием овариальной функции больной. По современным представлениям достаточно чётко различаются по своим биологическим характеристикам больные гормоночувствительными опухолями, положительными по рецепторам эстрогенов (ER) и/или прогестерона (PgR), больные, опухоли которых характеризуются наличием гиперэкспрессии Her-2/neu, и больные с так называемыми «трижды негативными» опухолями, отрицательными как по содержанию ER и/или PgR, так и по содержанию Her-2/neu. Эти клинические группы соответствуют молекулярным подтипам РМЖ, определяемого по профилю экспрессии различных генов (люминальный А и В, Her-2/neu позитивный и базалоидный). Гормоночувствительный РМЖ может быть люминальным А, являющийся положительным по ER и/или PgR без гиперэкспрессии Her-2/neu; люминальным В, при котором опухоль положительна как по содержанию ER и/или PgR, так и по содержанию Her-2/neu. Поэтому подтип В характеризуется большей по сравнению с подтипом А пролиферативной активностью, риском рецидива и метастазирования, но в то же время и большей чувствительностью к цитостатикам.

Прогноз заболевания наиболее благоприятный у больных гормоночувствительными опухолями, в случае которых можно рассчитывать на получение эффекта гормонотерапии как наименее токсичного и относительно эффективного у данной категории больных метода лечения.

Несмотря на различные механизмы действия, роль всех известных в настоящее время методов гормонотерапии сводится в конечном счёте к уменьшению влияния эстрогенов на опухолевые клетки, что в случае гормонозависимой опухоли, приводит к замедлению роста, а у некоторых больных – к уменьшению уже существующих опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения.

Современный арсенал гормональных препаратов, активных при РМЖ, включает агонисты релизинг-гормона гонадотропных гормонов гипофиза (гозери-

лин); препараты группы антиэстрогенов – селективные модуляторы ER (тамоксифен, торемифен) и инактиватор ER (фулвестрант); селективные ингибиторы ароматазы (ИА) третьего поколения: нестероидные (летрозол и анастрозол) и стероидный ИА (экземестан); скромное место занимают ранее популярные прогестины и крайне редко используются андрогены и эстрогены.

Не менее 70% больных РМЖ имеют опухоли, экспрессирующие рецепторы стероидных гормонов и, соответственно, в той или иной степени чувствительны к эндокринотерапии. ER – белки, избирательно связывающиеся с эстрогенами и опосредующие их биологические эффекты. Известно, что эстрогены участвуют в инициации, промоции и прогрессии РМЖ с помощью двух механизмов: канцерогенного эффекта метаболитов эстрогена и посредством стимуляции сигнальных путей ER. Задача гормонотерапии РМЖ состоит в блокировании стимулирующего воздействия стероидных гормонов, а именно эстрогенов на клетки опухоли. Для этого возможны два пути: воздействие непосредственно на рецепторы – их блокада; и уменьшение стимулирующего влияния циркулирующих эстрогенов на соответствующие рецепторы за счёт снижения уровня стероидных гормонов.

Основным источником эстрогенов у женщин репродуктивного возраста являются яичники, а также незначительная часть образуется путём ароматизации андростендиола в эстрадиол в яичниках. В менопаузе источником эстрогенов являются андрогены, продуцируемые надпочечниками и превращающиеся в эстрогены путём реакции ароматизации в периферических тканях, в основном в жировой ткани, печени и мышцах.

Контроль функции яичников осуществляется по типу «обратной связи» гонадотропином, продукция которого контролируется релизинг-гормоном, вырабатываемым гипоталамусом. Снизить содержание эстрогенов в организме женщины репродуктивного возраста можно при использовании агонистов LHRH, что приводит к «медикаментозной кастрации». У женщин в менопаузе это возможно при применении препаратов из группы ингибиторов ароматазы, препятствующих конверсии андрогенов в эстрогены.

## АНТИЭСТРОГЕНЫ

Действие антиэстрогенов основано на принципе блокады ER в опухолевой ткани. Это препараты, селективно модулирующие ER (SERM) – тамоксифен, торемифен,

либо селективно их инактивирующие (SERD) – фулвестрант.

Тамоксифен является одним из популярных препаратов, широко применяющихся в терапии как метастатического, так и операбельного РМЖ в качестве адъювантной и неадъювантной терапии у больных в пре- и постменопаузе. Тамоксифен оказывает антиэстрогенный эффект в отношении РМЖ и в тоже время способен вызывать стимулирующее эстрогенное воздействие на слизистую оболочку матки, усиливая её пролиферацию, что чревато развитием гиперплазии и рака эндометрия. Благодаря эстрогенному влиянию метаболитов тамоксифена улучшаются показатели липидного обмена и функция сердечно-сосудистой системы, повышается плотность костной ткани, однако увеличивается опасность тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Эффективность тамоксифена при ER-положительных опухолях составляет около 30-40%, а при ER-отрицательных опухолях не более 10%.

Фулвестрант – «чистый антиэстроген» группы «SERD», демонстрирует близкую к тамоксифену противоопухолевую активность, не обладает перекрёстной резистентностью с тамоксифеном и ИА. В основном препарат применяется в качестве II линии терапии мРМЖ, резистентного к тамоксифену [16].

## ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ

В течение последнего десятилетия в гормонотерапии РМЖ произошла «революция»: прежний фаворит тамоксифен повсеместно уступил дорогу целому семейству препаратов – ИА, занявших лидирующее положение в лечении менопаузальных больных гормонозависимым РМЖ. Более высокая эффективность, по сравнению с тамоксифеном, у данной категории больных доказана в рандомизированных исследованиях для всех препаратов третьего поколения: летрозолола, анастрозолола и экземестана [3, 20, 22]. Последний, в отличие от анастрозолола и летрозолола, относится к группе необратимых стероидных ингибиторов ароматазы. ИА не обладают перекрёстной резистентностью с тамоксифеном [23]. Доказано отсутствие перекрёстной резистентности и между стероидными и нестероидными ИА, что обеспечивает возможность эффективного последовательного их применения. В отличие от антиэстрогенов, которые могут быть назначены как пациенткам в менопаузе, так и менструирующим женщинам, ИА показаны только больным в состоянии

Таблица 1.  
Препараты, используемые в гормонотерапии РМЖ

Тамоксифен	Селективный модулятор ER (SERM)	20 мг/сут., перорально
Торемифен	Селективный модулятор ER (SERM)	60 мг/сут., перорально
Фулвестрант	Селективный инактиватор ER (SERD)	250-500 мг, в/м, ежемесячно
Летрозол	Селективный нестероидный ИА	2,5 мг/сут., перорально
Анастрозол	Селективный нестероидный ИА	1 мг/сут., перорально
Экземестан	Селективный стероидный ИА	25 мг/сут., перорально
Гозерелин	Агонист релизинг-гормона гонадотропных гормонов гипофиза (LH-RH) подавляет функцию яичников	3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку ежемесячно или 10,8 мг п/к в переднюю брюшную стенку каждые 12 недель
Мегестрола ацетат	Прогестин	40-320 мг/сут., перорально

менопаузы (искусственной или естественной). Прием ИА при сохранной функции яичников неминуемо приведет к повышению овариального синтеза эстрогенов в ответ на снижение их концентрации в плазме, что грозит опасностью прогрессирования опухолевого процесса.

В отличие от тамоксифена ИА не обладают стимулирующим влиянием на эндометрий, потенциально угрожающим развитием рака эндометрия; не способствуют развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений. При длительной терапии ИА необходимо учитывать отдаленные последствия приема этих препаратов, а именно: ИА существенным образом снижают эндогенный уровень эстрогенов в различных тканях, что может способствовать уменьшению плотности костной ткани с развитием остеопороза и увеличению содержания липидов и холестерина в крови с последующим увеличением риска развития атеросклероза, стенокардии и инфарктов миокарда.

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Термин «предоперационная терапия» РМЖ исходно применялся для обозначения лечения, позволяющего перевести иноперабельную опухоль в операбельное состояние, и только в течение последнего десятилетия в повседневную практику вошёл термин «неоадьювантная терапия» РМЖ.

Невысокая частота объективного ответа гормонотерапии у больных репродуктивного периода не позволяет рекомендовать предоперационную гормонотерапию как самостоятельный метод лечения этих женщин. На сегодняшний день обосновано применение неоадьювантной гормонотерапии РМЖ у менопаузальных больных.

Необходимость начинать лечение местно-распространённого РМЖ с системной терапии продемонстрировали A. Fourquet et al. [12] и В.Ф. Семиглазов и соавторы [24]. Показанием к применению неоадьювантной гормонотерапии является первично неоперабельный РМЖ IIb и IIIc стадией. Эффективная предоперационная терапия у данной категории больных переводит иноперабельную опухоль в операбельную и тем самым даёт шанс на выздоровление. У больных РМЖ II стадией проведение системной предоперационной терапии не улучшает отда-

лённые результаты лечения по сравнению с проведением адьювантной терапии, однако у части больных с выраженным клиническим эффектом позволяет выполнить органосохраняющие операции, проведение которых исходно было невозможным.

В качестве предоперационной гормонотерапии изучались препараты различных групп (LHRH, антиэстрогены, ИА). В настоящее время известны результаты нескольких клинических исследований по изучению активности тамоксифена у постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ. При длительности терапии до 3-4 месяцев клинический эффект наблюдался в 36-40% случаев, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 5-12% больных. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Доказав свое преимущество при проведении первой линии терапии, ИА перенесли соревнование на этап проведения адьювантной и неоадьювантной терапии. Все исследования относятся к постменопаузальным больным РМЖ с наличием экспрессии ER и/или PgR в опухолевой ткани. Эффективность летрозолола в различных исследованиях колебалась от 55 до 88%, частота прогрессирования в пределах 0-10%. Наиболее крупным рандомизированным исследованием по сравнению эффективности летрозолола и тамоксифена является P024, в котором приняли участие 324 больных РМЖ T2-4a,b,cN0-2M0 (154 и 170 больных соответственно). При длительности терапии 4 месяца выявлено достоверное преимущество летрозолола над тамоксифеном: общая эффективность 55% против 36%, частота органосохраняющих операций 45% против 35% соответственно [11].

Smith I.E. et al. представили результаты рандомизированного исследования «IMPACT», которое сравнивало эффективность гормонотерапии анастрозолом (n=113) с тамоксифеном (n=108) и сочетание этих препаратов (n=109) в качестве предоперационной терапии больных РМЖ. Клинический эффект составил 37, 36 и 39%, прогрессирование процесса отмечено в 8, 5 и 5% случаев соответственно [26, 27].

В исследовании «PROACT» проводилось сравнение активности анастрозолола (n=228) с активностью тамоксифена (n=223) в сочетании с химиотерапией или без неё у больных гормонозависимым РМЖ II-III стадией. Полу-

Таблица 2.  
Результаты применения тамоксифена (20 мг/сут) у постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ в качестве предоперационной терапии

Авторы	Характеристика больных	n	Длительность терапии	Объективный ответ	Прогрессирование	pCR	Органосохраняющие операции
W. Eierman (P 024)	T2-4N0-2M0	170	4 месяца	36% (25% по УЗИ)	12%	3%	35%
V.F. Semiglasov	T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0	75	3 месяца	40% (37% по УЗИ)	нет данных	3%	20%
I.E. Smith (IMPACT)	T2-4N0-2M0	108	3 месяца	36% (20% по УЗИ)	нет данных	нет данных	31%
L. Cataliotti (PROACT)	T2-4N0-2M0	151	3 месяца	40% (26,5% по УЗИ)	5%	нет данных	30,8%

pCR - полный морфологический регресс.

Таблица 3.

## Результаты применения летроззола (2,5 мг/сут) у постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ в качестве предоперационной терапии

Авторы	Характеристика больных	n	Длительность терапии	Объективный ответ	Прогрессирование	pCR	Органосохраняющие операции
Eierman W. (P 024)	T2-4N0-2M0	154	4 месяца	55% (35% по УЗИ)	8%	1%	45%
Dixon J.M.	T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0	24	3 месяца	88%	0%	4%	нет данных
Baselga J.	T2-4N0-2M0	132	4 месяца	59%	10%	1%	36%

ченные результаты свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном: клинический эффект достигнут в 50% и 40% соответственно. Органосохраняющие операции выполнены в 43% в группе больных, получающих анастрозол, и в 31% среди пациенток в группе тамоксифена. Результаты данных исследований представлены в таблице 4 [6, 26].

Эффективность предоперационной гормонотерапии экземестаном также исследована в нескольких клинических исследованиях. Частота объективного ответа колебалась в пределах 70-76%, прогрессирование заболевания наблюдалось в 0-7%. Полученные результаты представлены в таблице 5.

В литературе имеются данные и о комбинации двух препаратов – антиэстрогенов и ИА в качестве предоперационной терапии больных гормонозависимым РМЖ, однако результаты свидетельствуют об отсутствии преимуществ комбинированного режима с точки зрения клинической эффективности.

Значительный вклад в разработку метода неoadъювантной гормонотерапии РМЖ сделан В.Ф.Семиглазовым. В период становления метода существовали сомнения в необходимости такого варианта предоперационной терапии. Во-первых, гормонотерапия в целом менее эффективна, чем химиотерапия. Так, предоперационная химиотерапия с применением антрациклинов и таксанов эффективна в 70-90% случаев, частота прогрессирования не более 5%. Гормонотерапия ER/PgR-позитивного РМЖ эффективна в 30-50% при значительной частоте прогрессирования процесса (около 25%). Зачем же проводить менее эффективное лечение, если существует более эффективная терапия? Во-вторых, эффект химиотерапии реализуется намного быстрее, чем при использовании гормонотерапии. В случае химиотерапии эффект наступает в течение первых 4-7 недель от начала терапии, при проведении же гормонотерапии эффект можно ждать в течение нескольких месяцев, при этом может быть упущено время, и наступит прогрессирование процесса.

Известно, что эффективность предоперационной химиотерапии у больных РМЖ в постменопаузе с положительными ER/PgR гораздо ниже, чем у больных с отрицательными ER/PgR. Так, частота морфологически подтвержденных полных регрессий опухоли после предоперационной химиотерапии среди больных с положи-

тельными и отрицательными ER/PgR составила 5% и 21% соответственно [5]. Поэтому оправданным выглядит исследование профессора Семиглазова В.Ф. и соавторов, которые рандомизировали 239 больных операбельным РМЖ (T2N1-2M0, T3N0-1M0, T4N0M0) в постменопаузе с положительными ER/PgR либо в группу химиотерапии комбинацией АТ (доксорубин 60мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели, 4 цикла), либо назначали в течение 3 месяцев анастрозол 1мг/сут или экземестан 25 мг/сут [25]. Непосредственная противоопухолевая эффективность ингибиторов ароматазы была сопоставимой с эффективностью химиотерапии: объективный эффект был получен с равной частотой (64%, из них полный клинический регресс составил по 10%) как при проведении гормонотерапии, так и в группе больных, получающих химиотерапию. Клинический эффект наступал в среднем через 57 дней при проведении гормонотерапии и через 51 день при химиотерапии. Частота прогрессирования процесса была одинаковой в обеих группах (по 9%). Несмотря на высокие цифры клинически полных регрессий, морфологическим исследованием это подтверждается только у 6% больных в группе химиотерапии и у 3% пациенток, получающих гормонотерапию. Органосохраняющие операции выполнялись несколько чаще у больных после гормонотерапии, чем после химиотерапии (33% против 24% соответственно). Оценка профиля токсичности выявила развитие характерных для химиотерапии осложнений: алопеция в 79%, нейтропения 3-4 степени в 33% и периферическая полинейропатия в 30%, которых не наблюдалось среди больных в группе гормонотерапии. Результаты исследования представлены в табл. 6.

Таким образом, было показано, что в определённой группе больных, а именно постменопаузальных больных с наличием экспрессии ER и/или PgR в опухолевой ткани, гормонотерапия ИА не менее эффективна, чем химиотерапия, и более благоприятна по профилю токсичности и безопасности.

Как долго проводить неoadъювантную гормонотерапию? Очевидно, чем дольше лечить «чувствительную» опухоль, тем более выраженным должен быть эффект, однако, с другой стороны, при длительной терапии больше вероятность появления резистентности опухолевых клеток и прогрессирования процесса. По данным Smith I. E. et al., при проведении гормонотерапии анастрозолом в течение 16 недель объективный ответ был достиг-

Таблица 4.

**Результаты применения анастрозола (1 мг/сут) у постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ в качестве предоперационной терапии**

Авторы	Характеристика больных	n	Длительность терапии	Объективный ответ	Прогрессирование	pCR	Органосохраняющие операции
Smith I.E. (IMPACT)	T2-4N0-2M0	113	3 месяца	37% (24% по УЗИ)	8%	нет данных	44%
Cataliotti L. (PROACT)	T2-4N0-2M0	163	3 месяца	50% (36% по УЗИ)	нет данных	нет данных	43%

Таблица 5.

**Результаты применения экземестана (25 мг/сут) у постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ в качестве предоперационной терапии**

Авторы	Характеристика больных	n	Длительность терапии	Объективный ответ	Прогрессирование	pCR	Органосохраняющие операции
Semiglasov V.F.	T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0	76	3 месяца	76% (60,5% по УЗИ)	нет данных	3%	36,8%
Tubiana-Hulin M.	T2-4N0-2M0	42	4 месяца	73%	0%	0%	57%
Mustacchi G.	T1-3N0-1M0	112	6 месяцев	70%	7%	0%	52%

Таблица 6.

**Результаты сравнения химиотерапии и ингибиторов ароматазы в качестве предоперационного лечения**

	Химиотерапия	Анастрозол /Экземестан
Число больных	118	121
Объективный ответ (ПР+ЧР)	75 (63,6%)	78 (64,5%)
Полный регресс	12 (10%)	12 (10%)
Прогрессирование процесса	10 (9%)	10 (9%)
Морфологически полный регресс	7 (6%)	3 (3%)
Органосохраняющие операции	28 (24%)	40 (33%)

нут в 61%, при этом к 12 неделе лечения клинический эффект наблюдался уже у 37% пациенток. Kaufmann M. et al. согласно разработкам международных экспертов по проведению неoadьювантной системной терапии РМЖ рекомендуют проведение гормонотерапии в течение 16 - 24 недель, при этом каждые 6-8 недель необходима оценка клинического эффекта для исключения неэффективности лечения и возможного прогрессирования процесса [18]. Оценку эффекта целесообразно проводить не только по данным физикального осмотра, но и при помощи УЗИ.

## АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Представление о РМЖ как о системном заболевании, при котором уже на самых ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной послеоперационной (адьювантной) терапии у больных операбельным РМЖ. Воздействуя на микрометастазы, системная эндокринная или цитостатическая терапия способна увеличивать безрецидивную и общую выживаемость этой категории больных. Основные задачи, подлежащие решению при планировании адьювантной терапии – оценка риска рецидива заболевания и выбор средств, имеющих наибольший профилактический эффект.

Стратегия и тактика лечебных мероприятий базируются на определении категории риска рецидива заболевания, при этом в первую очередь принимается во внимание

чувствительность к гормонотерапии, в то время как наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах не является основополагающим критерием, по которому пациентку автоматически относят в группу высокого риска.

Определены три категории чувствительности опухоли к гормонотерапии:

- чувствительные к гормонотерапии: клетки экспрессируют рецепторы стероидных гормонов (по данным биохимического или иммуногистохимического методов);

- чувствительность к гормонотерапии сомнительна: клетки экспрессируют рецепторы стероидных гормонов в малом количестве или недостаточном для того, чтобы попытка гормонотерапии могла оказаться успешной и назначение только гормонотерапии могло бы привести к положительному ответу; предполагается необходимость химиотерапии. Границы между категориями «чувствительные к гормонотерапии» и «чувствительность к гормонотерапии сомнительна» четко не очерчены, необходимо учитывать дополнительные данные;

- нечувствительные к гормонотерапии: экспрессия рецепторов стероидных гормонов в клетках не определяется.

Больные категории «чувствительность к гормонотерапии сомнительна» подлежат комбинированному лечению с назначением и химио- и гормонотерапии. Факторами сомнительной чувствительности к гормонотерапии и

показанием для использования в адъювантной терапии обоих методов являются низкие уровни рецепторов стероидных гормонов по данным иммуногистохимического исследования (менее 10% позитивных клеток), потеря PgR независимо от уровня экспрессии ER, наличие других рецепторов, указывающих на нечувствительность к отдельным видам гормонотерапии (например, гиперэкспрессия HER2-neu и тамоксифен), большое число пораженных метастазами лимфатических узлов и повышенные маркеры пролиферации. В случаях наличия показаний и к адъювантной химиотерапии и к гормонотерапии в первую очередь проводится химиотерапия [13].

### Категории риска

Состояние лимфоузлов – наиболее важный, но не единственный критерий определения категории риска. Отсутствие метастазов в лимфоузлах – основной фактор, позволяющий отнести случай к низкой категории риска. Вовлечение 4 и более подмышечных лимфоузлов свидетельствует о высоком риске, тем не менее, больные с метастазами в 1-3 лимфоузла при наличии гиперэкспрессии или амплификации гена HER-2/neu также включаются в группу высокого риска, и, наоборот, больные с метастазами в 1-3 лимфоузла без гиперэкспрессии или амплификации гена HER-2/neu включаются в группу промежуточного риска. Выделены 3 категории риска: низкий, промежуточный и высокий (табл.7).

План адъювантной системной терапии формируется исходя из категории риска, в которую попадает пациентка по совокупности клинико-анамнестических данных, а также с учетом потенциальной чувствительности к гормонотерапии (табл. 8).

### АНТИЭСТРОГЕНЫ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Среди лекарственных средств адъювантной гормонотерапии наиболее популярно применение тамоксифена. Все известные на сегодня публикации подтверждают высокую эффективность адъювантного применения тамоксифена. Объединённой группой исследователей раннего РМЖ в 1992 г. проведён метаанализ рандомизированных исследований с участием около 30 000 больных, прослеженных в течение не менее 10 лет. Снижение риска рецидива заболевания при применении тамоксифена на протяжении 1 года составило 16%, в течение 2 лет 27%, 3-5 лет – 38%. Риск смерти снизился на 11, 18 и 24% соответственно [9]. Несколько позже, в 1998 г., данной группой исследователей был проведён подобный анализ, но с учётом уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER) в первичной опухоли. Риск рецидива заболевания снижался при приёме тамоксифена в течение 1 года на 20%, 2 лет – на 25%, 5 лет – 47%. Снижение риска смерти составило 11, 17, 26% соответственно. У больных с ER-отрицательными опухолями (n=8000) улучшение показателей лечения не было столь очевидным. Кроме этого, наблюдалось и снижение риска развития рака контрлатеральной молочной железы при приёме тамоксифена в течение 1 года на 13%, 2 лет – на 26%, 5 лет – 47% [10].

Опыт адъювантного применения тамоксифена более 5 лет пока не оптимистичен. Stewart H.J. et al. представили результаты исследования по сравнению 5-летнего приёма тамоксифена (n=169) и пролонгированного лечения тамоксифеном (n=173). Анализ полученных результатов не выявил достоверного усиления

Таблица 7.  
Деление больных операбельным РМЖ на категории риска

Категории риска	
Низкий риск	Отсутствие метастазов в лимфоузлах в сочетании со всеми перечисленными ниже признаками: • pT ≤ 2 см степень дифференцировки 1 нет перитуморальной инвазии сосудов нет гиперэкспрессии/амплификации гена HER-2/neu возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск	Отсутствие метастазов в лимфоузлах и хотя бы один из перечисленных ниже признаков: • pT >2 см • степень дифференцировки 2-3 наличие перитуморальной инвазии сосудов гиперэкспрессия/амплификация гена HER-2/neu возраст < 35 лет Метастазы в 1-3 лимфоузлах и нет ни гиперэкспрессии, ни амплификации гена Her-2/neu
Высокий риск	Метастазы в 1-3 лимфоузлах и гиперэкспрессия или амплификация гена Her-2/neu Метастазы в 4 и более лимфоузлах

Таблица 8.  
Выбор адъювантной системной терапии в зависимости от категории риска

Категории риска	Чувствительные к ГТ	Чувствительность к ГТ сомнительна	Нечувствительные к ГТ
Низкий риск	ГТ или без адъювантной системной терапии	ГТ или без адъювантной системной терапии	нет данных
Промежуточный риск	Только ГТ или ХТ ⇒ ГТ (ХТ+ГТ)	ХТ ⇒ ГТ (ХТ+ГТ)	ХТ
Высокий риск	ХТ ⇒ ГТ (ХТ+ГТ)	ХТ ⇒ ГТ (ХТ+ГТ)	ХТ

эффекта, и в тоже время возрастал риск развития рака эндометрия [28].

«ATLAS» (Adjuvant Tamoxifen – Longer Against Shorter) – наиболее крупное исследование с участием около 11 500 больных РМЖ с наличием ER-положительной опухоли или с неизученным уровнем ER. Больные в течение 5 лет получали терапию тамоксифеном. Далее при отсутствии признаков прогрессирования слепым методом выбиралась дальнейшая терапия: приём тамоксифена ещё 5 лет или наблюдение. Окончательные результаты данного исследования ожидаются в 2010 г.

### ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

В течение последних 5-6 лет были представлены результаты исследований по адьювантной терапии менопаузальных больных РМЖ с применением ИА III поколения. Исследования проводились по трём направлениям:

- монотерапия в течение 5 лет («upfront therapy»)
- последовательная терапия в течение 2-3 лет после 2-3 лет терапии тамоксифеном, суммарно – 5 лет («switching therapy»)
- продлённая терапия – применение ИА в течение 5 лет после 5-летней успешной терапии тамоксифеном («extended therapy»).

### МОНОТЕРАПИЯ («upfront therapy»)

Первоначально были опубликованы результаты исследования «АТАС» [2], в котором приняли участие 9366 больных РМЖ, получающих в качестве адьювантной терапии анастрозол (n=3125), тамоксифен (n=3116) или сочетание этих препаратов (n=3125). У 84% больных опухоль экспрессировала ER, в остальных случаях рецепторный статус был неизвестным. В результате было показано преимущество анастрозола перед тамоксифеном: 4-летняя безрецидивная выживаемость в группе анастрозола оказалась достоверно выше по сравнению с группой тамоксифена (86,9% против 84,5%). Тамоксифен обладал меньшим профилактическим эффектом, также как и сочетание этих двух препаратов.

После публикации результатов исследования «АТАС» настал черед другого представителя ИА – летрозолола. В исследовании «BIG-1» были включены 8028 пациенток, которые в качестве адьювантной гормонотерапии получали летрозолол в течение 5 лет, тамоксифен в течение 5 лет, тамоксифен в течение 2 лет с последующим приёмом летрозолола в течение 3 лет или летрозолол в течение 2 лет с последующим назначением тамоксифена в течение 3 лет [7]. Больным могла проводиться адьювантная химиотерапия и лучевая терапия. При медиане наблюдения за больными в течение 26 месяцев приём летрозолола привел к достоверному сокращению частоты прогрессирования, которая составила 10,2% в группе летрозолола и 13,6% в группе тамоксифена. Это произошло, в первую очередь, за счет сокращения частоты появления отдаленных метастазов с 5,8% в группе тамоксифена до 4,4% в группе летрозолола, 5-летняя безрецидивная выживаемость была 84% и 81,4%

соответственно (p=0,003), что свидетельствует о 19% сокращения риска прогрессирования. При таком коротком сроке наблюдения отмечена тенденция в улучшении показателей общей выживаемости больных, получавших летрозолол. Эффект летрозолола был наиболее выражен у больных с наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах и ранее получивших адьювантную химиотерапию. Несмотря на низкую частоту побочных эффектов, у больных, принимавших летрозолол, чаще отмечали симптомы коронарной недостаточности, гиперхолестеринэмию, артрозы и артралгии, в то время как при приеме тамоксифена чаще регистрировали тромбозы, приливы, гиперплазию эндометрия и кровотечения из половых путей.

Результаты исследования «BIG-1» демонстрируют улучшение безрецидивной выживаемости у больных пожилого возраста с наличием ER/PgR в опухоли при приеме летрозолола с адьювантной целью по сравнению с тамоксифеном. Недостатком проведенного анализа является короткий срок наблюдения за больными, который составляет 26 месяцев. Вместе с тем улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости на 2,6% в исследовании BIG-1 аналогичны результатам сравнения аримидекса и тамоксифена в исследовании «АТАС» при сроке наблюдения за больными 5 лет. Несмотря на достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости, следует отметить, что от назначения ингибиторов ароматазы и, в частности, летрозолола выигрывают лишь 3 пациентки из 100. Прежде чем рекомендовать замену дешевого тамоксифена на дорогие по стоимости ингибиторы ароматазы в качестве адьювантной терапии, следует определить те группы больных, которые в наибольшей степени выигрывают от этой замены.

### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ («switching therapy»)

Объединённый анализ двух исследований («ABCSC8» и «ARNO95») по оценке эффективности адьювантной гормонотерапии анастрозолом после 2-летнего приёма тамоксифена был проведён Jakesz R. et al. [17]. Больные рандомизировались на приём анастрозолола (n=1618) или продолжение приёма тамоксифена (n=1606). В группе больных, получающих экзестан 3-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой больных, продолжающих терапию тамоксифеном (95,8% против 92,7% соответственно). Применение анастрозолола обеспечило снижение риска рецидива заболевания на 40% по сравнению с группой больных, продолжающих терапию тамоксифеном.

В исследовании «IES-31» (Intergroup Exemestane Study) приняли участие 4724 больные РМЖ с ER-положительным или неизвестным гормональным статусом. Больные, принимавшие тамоксифен в течение 2-3 лет и не имевшие признаков рецидива заболевания, далее слепым методом были рандомизированы на терапию экзестаном (n=2352) или на продолжение приёма тамоксифена (n=2372). Длительность терапии в целом составила 5 лет. В группе больных, получающих экзестан, 3-летняя без-

рецидивная выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой больных, продолжающих терапию тамоксифеном (91,5% против 86,6% соответственно). Кроме этого, применение экземестана сопровождалось достоверным снижением риска рецидива заболевания на 32% и риска смерти на 17% по сравнению с группой больных, продолжающих терапию тамоксифеном [8].

### ПРОДЛЁННАЯ ТЕРАПИЯ («extended therapy»)

Канадские исследователи Goss P.E. et al. представили результаты рандомизированного исследования «MA-17» по оценке эффективности летрозолола в качестве продлённой адъювантной терапии у больных гормонозависимым РМЖ, ранее получавших в течение 4,5-6 лет терапию тамоксифеном. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания больные (n=5187) были рандомизированы на две группы: применение летрозолола или плацебо в течение 5 лет. Через 2,4 года после рандомизации в группе больных, получающих летрозолол, отмечено достоверное снижение частоты развития рецидива заболевания, в связи с чем больные группы плацебо были переведены в лечебную группу. Снижение риска рецидива в целом составило 42%, в том числе местного рецидива – 45%, отдалённых метастазов – 39%, развитие контралатерального рака – 37,5%. В группе больных, получающих летрозолол, 4-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно выше по сравнению с больными группы сравнения (94,4% против 89,8% соответственно). Среди больных, получающих летрозолол, достоверно чаще наблюдались приливы, артриты и артралгии, миалгии, анорексия, остеопорозы по сравнению с группой пациенток, получающих плацебо [14].

Адъювантная гормонотерапия у пременопаузальных больных может проводиться как самостоятельный метод лечения или после завершения адъювантной химиотерапии. Первый вариант – это приём тамоксифена по 20 мг/сутки в течение 5 лет. При этом дополнительное подавление функции яичников не даёт достоверного улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с монотерапией тамоксифеном, поэтому не является стандартной манипуляцией. Альтернативным вариантом адъювантной гормонотерапии у пременопаузальных больных является сочетание подавления функции яичников (LHRH или овариэктомия) с применением ИА. Общая продолжительность гормонотерапии не менее 5 лет.

Адъювантная гормонотерапия у менопаузальных больных также может проводиться как самостоятельный метод лечения или после завершения адъювантной химиотерапии. На сегодня ИА доказали своё преимущество пе-

ред тамоксифеном, существуют три подхода в назначении ИА: изначально на 5 лет («upfront therapy», как в исследованиях «ATAC» или «BIG-1»), после 2-3 лет приема тамоксифена («switching therapy», как в исследовании «BIG-1», «IES», «ARNO/ABCSCG») или после 5 лет приёма тамоксифена («extended therapy», как в исследовании «MA-17»). Наиболее популярными являются первые два подхода. Burstein H.J. et al. разработали модель, которая на основании имеющихся в литературе данных проводит теоретическое сравнение этих двух подходов [4]. Сообщается, что показатели 10-летней безрецидивной выживаемости будут зависеть от состояния подмышечных лимфоузлов и наличия в опухоли рецепторов стероидных гормонов.

Назначение ингибиторов ароматазы дает преимущество только у больных с отсутствием PgR в опухоли, в то время как у больных с наличием ER и PgR более предпочтительным является последовательное использование тамоксифена и ингибиторов ароматазы.

### МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лекарственное лечение больных мРМЖ направлено на достижение максимального терапевтического эффекта, увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества. Гормонотерапия как менее токсичный метод по сравнению с химиотерапией в наибольшей степени отвечает данным целям. При проведении гормонотерапии в случае ER/PgR-положительной опухоли частота объективного ответа составляет Н ≈ 30-35%, кроме этого, у 25-30% больных отмечается длительная стабилизация процесса, т.е. клинический эффект удаётся достичь у 50-70% больных, однако, даже в случае ER/PgR-отрицательных опухолей в небольшом проценте случаев (около 11%) гормонотерапия может быть успешной.

Высокое содержание ER/PgR является прогностически благоприятным признаком, в то время как наличие гиперэкспрессии HER-2/neu свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса. Низкий уровень ER в сочетании с гиперэкспрессией HER-2/neu указывают на малую вероятность ответа на гормонотерапию, хотя при сочетании высокого уровня рецепторов стероидных гормонов и гиперэкспрессии HER-2/neu возможно одновременное применение ИА и трастузумаба или лапатиниба. При отсутствии информации о содержании ER/PgR в опухоли следует ориентироваться на косвенные признаки гормоночувствительности, к которым относятся пожилой (менопаузальный) возраст, длительное «мягкое» течение заболевания, преимущественное метастазирование в мягкие ткани и кости. Таким образом, проведение

Таблица 9.

Результаты 5-летней выживаемости у больных раком молочной железы в зависимости от биологических свойств опухоли и стратегии проведения адъювантной гормонотерапии

Стратегия	N-		N+	
	ER+/PgR+	ER+/PgR-	ER+/PgR+	ER+/PgR-
ИА только	82%	90%	65%	80%
Тамоксифен > ИА	84%	88%	69%	76%

N-состояние подмышечных лимфоузлов.



гормонотерапии показано больным диссеминированным РМЖ при наличии в опухоли одного или двух видов рецепторов стероидных гормонов, а при неизвестном рецепторном статусе с этого вида системной терапии следует начинать, прежде всего у больных с косвенными признаками гормонозависимой болезни.

Пациентки, у которых рецидив заболевания развился на фоне адъювантной гормонотерапии, рассматриваются как резистентные к данному препарату, им может быть рекомендована альтернативная терапия иным препаратом, не обладающим перекрёстной резистентностью или перевод на химиотерапию. Больные с развитием рецидива заболевания после завершения адъювантной гормонотерапии, особенно если после окончания прошло 12 месяцев и более, сохраняют чувствительность к первично использованному препарату. Поэтому при индолентном течении заболевания в виде позднего появления единичных метастазов в мягких тканях, костях или лёгких у менопаузальных больных ER/PgR-положительным РМЖ лечение может быть начато с гормонотерапии (ИА или антиэстрогенами), а у пременопаузальных больных с выключения функции яичников (овариэктомия или LHRH) с одновременным или последующим назначением антиэстронов (тамоксифена).

Лечебный эффект гормонотерапии следует оценивать через 6-8 нед от начала лечения, и лишь при наличии бесспорных признаков прогрессирования болезни гормонотерапию следует прекратить, при этом важно помнить, что в течение первого месяца лечения тамоксифеном, прогестинами, андрогенами (но не ИА) симптомы, связанные с опухолевым ростом, могут усилиться (эффект «flare»). Прекращение гормонотерапии в связи с прогрессированием, например отмена тамоксифена, наоборот, может привести к стабилизации или даже уменьшению проявлений болезни (так называемый симптом «отмены»), что, возможно, связано с устранением эстрогенных эффектов метаболитов [30].

Вопрос о выборе первой линии гормонотерапии определяется прежде всего состоянием овариальной функции пациентки. Для больных репродуктивного возраста гормоночувствительным мРМЖ в первую очередь необходимо выключить функцию яичников (предпочтительно хирургическое или медикаментозное при помощи агонистов LHRH) и использование антиэстрогенов (тамоксифена). Само по себе подавление функции яичников эффективно  $H \approx y$  30% пременопаузальных больных. Применение агонистов LHRH вызывает обратимое выключение яичников, после прекращения лечения функция их полностью восстанавливается. Наиболее популярным препаратом этой группы является гозерелин, который выпускается в шприц-ампулах по 3,6 мг (вводится п/к 1 раз в 4 недели) и 10,8 мг (вводится п/к 1 раз в 12 недель). Метаанализ EORTC по сравнению результатов применения монотерапии агониста LHRH – гозерелина ( $n=256$ ) и комбинации его с тамоксифеном ( $n=250$ ) у пременопаузальных больных мРМЖ показал преимущество сочетанного приме-

нения агониста LHRH и тамоксифена над монотерапией: частота объективного ответа 39 и 30%, медиана времени до прогрессирования 8,7 и 5,4 месяцев, общая выживаемость 2,9 и 2,5 года соответственно. Это убедительно доказывает целесообразность использования тамоксифена дополнительно к выключению функции яичников при диссеминированном РМЖ [19].

У больных в менопаузе в качестве первой линии гормонотерапии мРМЖ в первую очередь могут быть использованы ИА или антиэстрогены. Выбор между этими препаратами может определяться предшествующей адъювантной терапией. Если больная ранее не получала тамоксифен или лечение им завершено 12 и более месяцев назад, то в качестве I линии гормонотерапии мРМЖ этот препарат может быть использован. Эффективность тамоксифена составляет 20-30% и стабилизации процесса в течение 6 месяцев удаётся достичь ещё у 20-30% больных. Если же больная ранее получала тамоксифен и прогрессирование процесса развилось на фоне его применения, оптимальным выбором в данной ситуации являются ИА, превосходящие по своей эффективности антиэстрогены. В данной ситуации лечение начинают с нестероидных ИА (летрозол или анастрозол). Результаты клинических исследований подтверждают достоверное преимущество ИА над тамоксифеном с точки зрения эффективности и медианы времени до прогрессирования (табл. 10). Обращает внимание, что ИА обладают противоопухолевой активностью у больных, резистентных к тамоксифену; хорошо переносятся и, не обладая эстрогенными свойствами, не вызывают тромбозомболических осложнений и пролиферации эндометрия в отличие от тамоксифена; не вызывают полной перекрёстной резистентности. Учитывая вышеперечисленные особенности ИА, их использование в качестве I линии гормонотерапии мРМЖ приобретает всё более широкое распространение.

Больные, ответившие на I линию гормонотерапии, продолжают лечение до развития прогрессирования процесса (этот период может составлять от 6 до 14 месяцев) с вероятностью ответа на следующую линию гормонотерапии в 30-40% случаев. В качестве II линии терапии могут использоваться стероидные ИА (экземестан) или «чистые» антиэстрогены (фулвестрант).

Особенностью современной гормонотерапии является отсутствие полной перекрёстной резистентности между тамоксифеном, нестероидными и стероидными ИА, фулвестрантом, что позволяет применять их последовательно, продлевая период стабилизации опухолевого процесса и откладывая момент перехода на значительно более токсичное лечение с применением химиотерапии. Но необходимо помнить, что при проведении любой линии гормонотерапии опухолевые клетки могут терять признаки гормоночувствительности с развитием резистентности и поражением жизненно важных органов, что требует отмены лечения и перевода больной на химиотерапию.

Таблица 10.

Сравнительная оценка ИА и тамоксифена в качестве I линии гормонотерапии метастатического рака молочной железы

Исследования	n	Общая эффективность, %	Время до прогрессирования, мес.
Тамоксифен против летрозолола (Mouridsen H.)	607	21 против 32 p 0,0002	6,0 против 9,4 p 0,0001
Тамоксифен против анастрозола (Bonnetterre J.)	1021	27 против 29 недостоверно	7,0 против 8,5 недостоверно
Тамоксифен против экземестана (Paridaens R.)	371	31 против 46 p 0,005	5,8 против 9,9 p 0,0001

Рекомендации по гормонотерапии менопаузальных больных мРМЖ с наличием экспрессии ER/PgR в опухоли [1]:

- для больных, не получавших ИА в адъювантном режиме либо закончивших их приём более 12 месяцев назад, оптимальной терапией I линии является использование ИА;

- у больных с прогрессированием на фоне ИА в качестве II линии могут быть использованы ИА другого класса (стероидные или нестероидные ИА) либо антиэстрогены, альтернативой является фулвестрант;

- в качестве III линии могут быть использованы прогестины.

Для пременопаузальных больных мРМЖ с наличием экспрессии ER/PgR в опухоли, ранее не получавших

адъювантную терапию тамоксифеном либо закончивших лечение тамоксифеном более 12 месяцев назад, рекомендуется комбинация агонистов LHRH и тамоксифена. Альтернативой может быть последовательное применение выключения функции яичников (овариэктомия или агонисты LHRH), при прогрессировании – тамоксифен.

- для больных с развитием диссеминации процесса менее чем через 12 месяцев после завершения адъювантной терапии тамоксифеном I линией является выключение функции яичников (овариэктомия или агонисты LHRH);

- при дальнейшем прогрессировании процесса возможно применение фулвестранта или ИА (при уверенности в полном подавлении овариальной функции).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова НИ, Портной СМ, Стенина МБ, Анурова ОА. Гормонотерапия рака молочной железы. – 2010. – С.37-44.
2. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol.359. – P.2131-2139.
3. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18 – P.3748.
4. Bursstein HJ, R Largillier, J.-M. Ferrero, J. Doyen, J. Barriere, M. Namer, V. Mari A. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer // J. Ann. Oncol. – 2008. – Vol.19. – P. 2012-2019.
5. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL. et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status // Breast. Can. Res. Treatment. – 2003. – Vol.82(suppl 1). – S69 (abstract 302).
6. Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, Bines J. Efficacy of PReOperative Arimidex (anastrozole) Compared with Tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. // Program and abstracts of the 4th European Breast Cancer Conference. – 2004. – Hamburg, Germany. – Abstr. 69.
7. Coates AS, Keshaviah A, Mouridsen H. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer in: update of study BIG 1-98 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25 (5). – P. 486-492.
8. Coombes RC, Hall E, Gibson LG. et al. A Randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1081-1092.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer hormonal, cytotoxic or immunotherapy. 133 randomized trial involving 31000 recurrences and 24000 death among 75000 women // J. Lancet. – 1992. – Vol.339. – P. 1-15, 71-85.
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trial // J. Lancet. – 1998. – Vol.351. – P. 1189-1196.
11. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // J. Ann Oncol. – 2001. – Vol.12. – P. 1527-1532.
12. Fourquet A. et al. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer // J. The Breast. – 2005. – Vol.14. – P.576-581.

13. Goldhirsch A, Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Senn H.-J. and Panel Members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer // J. Annals of Oncology. – 2009. – Vol.20(8). – P.1319-1329.
14. Goss P.E. NCIC CTG MA.17 final analysis of updated data: a placebo-controlled trial of letrozole following tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early stage breast cancer. In: Best of Oncology // Society Abstracts. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. – June, 2004. – New Orleans, Louisiana. Special Session.
15. Greenberg P.A., Hortobagyi G.N., Smith T. et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer // J. Clin Oncol. – 1996. – Vol.14. – P.2197-2205.
16. Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032 // J. Clin Oncol. – 2006. – Vol.24. – P. 105.2.
17. Jakesz R., Jonat W., Gnant M. ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2-years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial // J. Lancet. – 2005. – Vol.336. – P. 455-462.
18. Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R. et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations // J. Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 2600-2608.
19. Klijn J.M., Blamey R.W. et al. Combined tamoxifen and LH-RH agonist versus LH-RH alone in premenopausal advanced breast cancer: meta-analysis of 4 randomized trials // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.19. – P.343.
20. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21. – P. 2101.
21. Mustacchi G., Mansutti M., Sacco C. et al. Neo-adjuvant exemestane in elderly patients with breast cancer: a phase II multicentre, open-label, Italian study // J. Ann Oncol. – 2009. – Vol.20. – №4. – P.1527-1532.
22. Paridaens R.J., Dirix L. et al. Phase III comparing exemestane with tamoxifen as first line hormonal treatment for metastatic breast cancer in postmenopausal women: EORTC Breast Group // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.4883-4890.
23. Rugo H.S. The Breast cancer continuum in hormone receptor positive cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors // Ann. Oncol. – 2008. – Vol.19. – P.16-27.
24. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov V. et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO // 2005. – Vol.23. – Abstr:530.
25. Semiglazov V.F., Semiglazov V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer // Proc. ASCO. – 2004. – Vol.23. (abstr. 519).
26. Smith I., Cataliotti L. On behalf of the IMPACT and PROACT Trialists. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT and PROACT trials // Program and abstracts of the 4th European Breast Cancer Conference. – 2004. – Hamburg, Germany. – Abstr.47.
27. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: The IMPACT multicenter double blind randomized trial // J. Clin Oncol. – 2005. – Vol.23. – P. 5108-5116.
28. Stewart H.J., Forrest A.P., Everington D. et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous treatment for operable breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group // Brit. J. Cancer. – 1996. – Vol.72.2. – P. 297-299.
29. Tubbiana-Hulin M., Becette V., Bieche I. et al. Exemestane as neoadjuvant hormone therapy for locally advanced breast cancer: result of a phase II trial // Anticancer Res. – 2007. – Vol.27. – №4C. – P. 2689-2696.
30. Veronesi U., Goldhirsch A., Yarnold J. Breast cancer. In: Oxford textbook of oncology/ Ed. By Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. // Oxford University Press. – 1995. – P.1241-1292.