

Адъювантная гормонотерапия у больных локализованным раком молочной железы в постменопаузе: надежда и реальность

В.И. Борисов

Онкологический клинический диспансер № 1, Москва

Контакты: Василий Иванович Борисов okd1@mosgorzdrav.ru

Рассмотрена клиническая эффективность адъювантной гормонотерапии у больных операбельным раком молочной железы в международных рандомизированных многоцентровых исследованиях. Показано, что применение ингибиторов ароматазы по сравнению с использованием тамоксифена позволяет значительно улучшить безрецидивную выживаемость, снизить риск развития отдаленных метастазов и рака контралатеральной молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы ароматазы, тамоксифен, адъювантная терапия

Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer: hope and reality

V.I. Borisov

Clinical Oncology Dispensary One, Moscow

The clinical efficiency of adjuvant hormone therapy has been considered in patients with operable breast cancer in international randomized multicenter studies. The use of aromatase inhibitors versus tamoxifen is shown to considerably improve relapse-free survival and to reduce the risk of distant metastases and contralateral breast cancer.

Key words: breast cancer, aromatase inhibitors, tamoxifen, adjuvant therapy

В XXI в. представления о злокачественных опухолях подверглись резким изменениям в результате изучения молекулярно-генетических характеристик различных новообразований и их влияния на трансформацию нормальных клеток в злокачественные, инвазию, метастазирование, чувствительность к противоопухолевым препаратам и прогноз жизни [1].

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенной опухолью. Эта гетерогенность обусловлена не только и не столько гистологическими вариантами опухоли, сколько молекулярно-биологическими и генетическими факторами, определяющими течение болезни и прогноз.

В настоящее время выделяют несколько подтипов РМЖ с учетом молекулярно-генетических характеристик и профиля генной экспрессии, в частности люминальный А (позитивный по рецепторам эстрогена — РЭ⁺, низкой степени злокачественности), люминальный В (РЭ⁺, высокой степени злокачественности), базальноподобный, не экспрессирующий рецепторы стероидных гормонов, а также Her-2⁺ (часто трижды негативный) и Her-2⁺ РМЖ [2].

Кроме молекулярно-генетических характеристик опухоли, необходимо учитывать и другие па-

раметры, такие как гистологическая степень злокачественности, наличие маркеров пролиферации (Ki-67), поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), менструальный статус и возраст [3, 4].

Следует отметить, что на сегодняшний день для лечения РМЖ предложено большое число схем лекарственного лечения, но даже проведение рандомизированных исследований не решило многих поставленных задач.

В табл. 1 представлены данные мировых рандомизированных исследований, проведенных в 1985–2000 гг. [5].

В результате метаанализа проведенных исследований было показано, что ПХТ имеет преимущество перед МХТ, а использование тамоксифена у пациенток, находящихся в периоде постменопаузы, в течение 5 лет предпочтительнее, чем короткий (до 2 лет) курс применения препарата. Лекарственное выключение функции яичников у менструирующих больных и овариэктомия одинаковы по клинической результативности, однако в первом случае зафиксировано значительно меньшее число тяжелых осложнений. Кроме того, у молодых пациенток после осуществления лекарственного выключения функции яичников в последующем возможно ее восстановление, а при бла-

Таблица 1. Данные рандомизированных исследований

Адъювантная лекарственная терапия	Число исследований	Число больных / смертей
МХТ или контроль	14	3994/2114
ПХТ или контроль	60	28 764/10 173
Длительный или короткий курс ХТ	11	6125/2567
Тамоксифен 1–2 года или контроль	44	33 209/13 914
Тамоксифен 5 лет или контроль	12	15 017/4071
Длительный и короткий курс тамоксифена	15	32 047/5984
Овариэктомия или контроль	15	6506/3006
Лекарственное выключение функции яичников или контроль	6	4807/832
Всего	194	144 939/46 705

Примечание. МХТ — монохимиотерапия, ПХТ — полихимиотерапия, ХТ — химиотерапия.

гоприятных факторах прогноза — восстановление и детородной функции.

Использование тамоксифена в адъювантном режиме у больных с наличием РЭ, находящихся в периоде постменопаузы, является стандартом лечения уже на протяжении 30 лет [6, 7].

Применение тамоксифена в адъювантном режиме приводило к повышению общей выживаемости, снижению риска развития рецидива болезни и риска возникновения рака в контралатеральной молочной железе [8]. При длительном приеме тамоксифена были отмечены серьезные осложнения в виде развития тромбозов, нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, зрения и повышения риска возникновения рака эндометрия (РЭ) [9, 10].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы (ИА), ключевых ферментов, блокирующих ароматазные ферменты и тем самым предотвращающих превращение андрогенов в эстрогены, в конечном итоге приводило к снижению уровня эстрогенов в организме пациентки. К ним относят нестероидные ИА (анастрозол и летрозол) и стероидный ингибитор (экземестан) [11].

За последнее десятилетие было проведено 10 рандомизированных исследований по использованию ИА в послеоперационном периоде у больных с гормоноположительными опухолями, находящихся в периоде постменопаузы. В данных исследованиях приняли участие около 30 тыс. пациенток [6].

В рандомизированное исследование АТАС (Arimidex or Tamoxifen Alone in Combination) вошли

9366 больных локализованным РМЖ, срок наблюдения составил > 8 лет (100 мес).

Анастрозол по 1 мг ежедневно получали 3125 пациенток, 3116 больных принимали тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно. Терапия в обеих группах продолжалась 5 лет. Третью группу составили пациентки, которым одновременно назначали аримидекс и тамоксифен.

После проведения первого анализа результатов лечения в группе больных, одновременно получавших анастрозол и тамоксифен, у 3125 пациенток лечение было прекращено из-за отсутствия преимущества в эффективности использования комбинированной терапии по сравнению с применением монотерапии тамоксифеном.

Число больных со стероидными положительными рецепторами в группах анастрозола и тамоксифена было практически одинаковым — 2618 и 2578 соответственно. Установлено, что использование аримидекса в отличие от тамоксифена сопровождалось статистически значимым снижением риска развития рецидивов на 24 % (относительный риск — ОР 0,76; 95 % доверительный интервал — ДИ 0,67–0,87; $p=0,0001$), улучшением показателей безрецидивной выживаемости на 15 % (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,76–0,94; $p=0,003$), уменьшением риска возникновения отдаленных метастазов на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,72–0,97; $p=0,022$) и снижением вероятности развития рака контралатеральной молочной железы на 40 % (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,42–0,85; $p=0,0004$).

В табл. 2 представлен общий анализ времени до развития рецидива болезни.

Тем не менее общая выживаемость в группах сравнения оказалась одинаковой. При этом зарегистрировано снижение числа летальных исходов после развития рецидива у пациенток, получавших анастрозол, в общей популяции на 9 % по сравнению с таковым в группе тамоксифена.

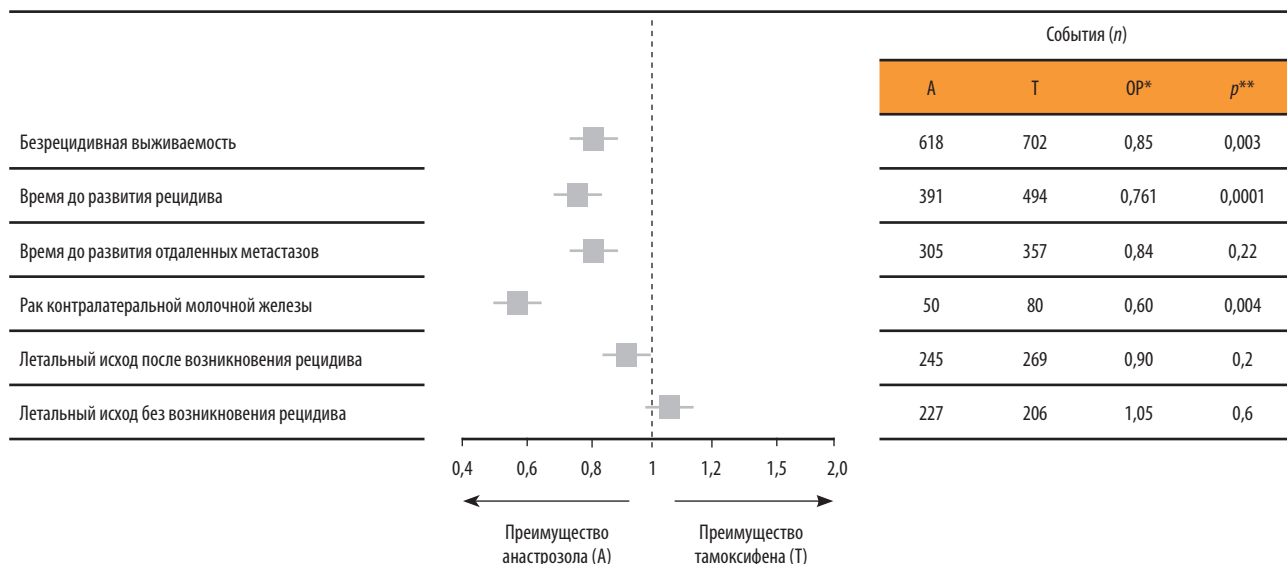
Не вызывает сомнения тот факт, что на выживаемость больных оказывает влияние возникновение не только местного рецидива опухоли, но и метастазов в отдаленные органы, а также развитие опухоли в другой молочной железе. Применение анастрозола сопровождалось достижением ряда преимуществ по всем этим показателям [12].

Побочные и токсические осложнения, отмеченные при использовании анастрозола и тамоксифена, представлены в табл. 3.

Таким образом, применение в адъювантном режиме анастрозола у пациенток с положительными гормональными рецепторами, находящихся в периоде постменопаузы, позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения без ухудшения качества жизни.

Другим представителем нестероидных ИА является

Таблица 2. Общий анализ времени до возникновения рецидива болезни



*ОР – относительный риск < 1 преимущество анастрозола.

**p – статистическая значимость.

летрозол. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что летрозол характеризуется большей, чем у анастрозола, активностью ингибирования интрацеллюлярной ароматазы. В клинических исследованиях продемонстрировано значительное подавление активности ароматазы и снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови при использовании летроззола по сравнению с этими показателями при применении анастрозола [13, 14].

В исследование Британской международной группы BIG-1-98, проведенное в период с 1998 по 2003 г., были включены 8028 пациенток постменопаузального возраста с локализованным РМЖ и гормоноположительным статусом, ранее перенесших радикальную операцию. У 41 % больных имелись метастазы в подмышечные ЛУ, у 37 % — размер первичной опухоли был > 2 см, 25 % пациенток получали адъювантную ХТ.

Таблица 3. Характеристика осложнений, развившихся при лечении анастрозолом и тамоксифеном

Виды осложнений	Число осложнений (%)	
	анастрозол	тамоксифен
Общее число	356 (3,8)	339 (3,6)
Осложнения, связанные с лечением	49 (0,5)	57 (0,6)
РЭ	1 (0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	26 (0,3)	28 (0,3)
Инсульт	22 (0,2)	20 (0,2)
Переломы костей	146 (16)	143 (1,5)

В указанном рандомизированном исследовании было проведено сравнение 4 режимов адъювантной гормонотерапии (ГТ): 1) тамоксифен в дозе 20 мг в течение 5 лет; 2) летрозол — 2,5 мг на протяжении 5 лет; 3) тамоксифен в течение 2 лет с переходом на летрозол на протяжении 3 лет; 4) летрозол в течение 2 лет, затем тамоксифен — на протяжении 3 лет.

Исследование BIG-1-98 позволило в сравнительном аспекте оценить эффективность применения летроззола и тамоксифена как в раннем адъювантном режиме, так и в режиме переключения: летрозол — тамоксифен и наоборот. При медиане наблюдения 76 мес были получены результаты, свидетельствующие о более высокой эффективности летроззола по сравнению с тамоксифеном [15].

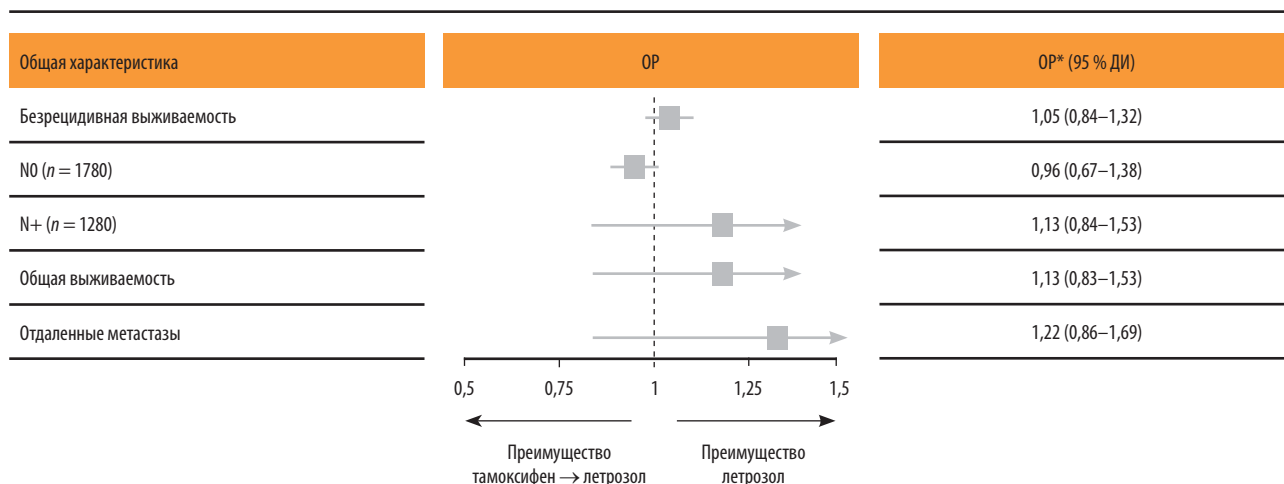
Общая выживаемость в группе больных, получавших летрозол, была на 13 % выше (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,75–1,02; $p=0,08$), чем таковая у пациенток, принимавших тамоксифен.

При сравнении других клинических характеристик, оказывающих влияние на прогноз жизни больных, также было отмечено улучшение результатов лечения у пациенток, получавших летрозол, по сравнению с таковыми в группе тамоксифена (табл. 4).

Таким образом, при использовании летроззола в течение 5 лет достигнуто значительное превосходство в отношении показателей безрецидивной выживаемости у больных с поражением регионарных ЛУ, а также зарегистрированы снижение риска развития отдаленных метастазов и повышение уровня общей выживаемости.

В другой группе проведена сравнительная оценка результатов применения летроззола в течение 2

Таблица 4. Сравнительные результаты лечения летрозолом и тамоксифеном



*ОР > 1,00, преимущество летрозола 5 лет.

лет с последующим 3-летним приемом тамоксифена с результатами, полученными в группе больных, принимавших летрозол в течение 5 лет (табл. 5).

Следовательно, при использовании летрозола во всех группах пациенток было достигнуто выраженное преимущество по сравнению с приемом тамоксифена.

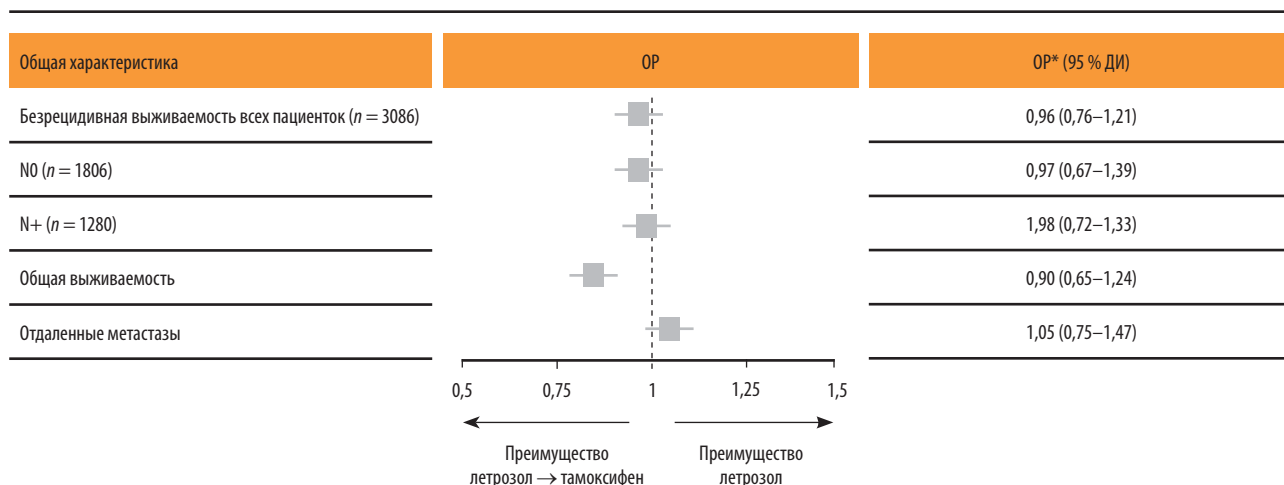
Побочные реакции и осложнения были незначительными. В группе больных, принимавших тамоксифен, тромбоэмболии были зарегистрированы в 3,5 % случаев, при приеме летрозола — в 1,5 %, РЭ был диагностирован в 0,3 и 0,1 % наблюдений соответственно. Маточные кровотечения чаще возникали у пациенток, принимавших тамоксифен, чем у больных, получавших лечение летрозолом, — в 6,6 и 3,3 % случаев соответственно. При лечении летрозолом чаще имели место костно-мышечные расстройства: развитие остеопороза, костных переломов — 5,7 и 4 %, артралгий — 20,3 и 12,3 % случа-

ев по сравнению с таковыми в группе тамоксифена соответственно. Общая частота возникновения сердечно-сосудистых нарушений была сопоставимой — 3,7 % для группы летрозола и 4,2 % — для группы тамоксифена [16].

Несмотря на применение тамоксифена, в послеоперационном периоде у значительного числа пациенток было отмечено развитие рецидива заболевания. Использование в этой группе больных ИА во 2-й линии терапии оказалось эффективным, так как при этом не существовало перекрестной резистентности к тамоксифену.

С учетом отсутствия перекрестной резистентности ИА к тамоксифену в Канаде, США и ряде стран Европы было организовано рандомизированное исследование по изучению клинической эффективности применения продленной ГТ летрозолом у больных, завершивших 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном [17, 18].

Таблица 5. Сравнительные результаты лечения летрозолом и тамоксифеном



*ОР > 1,00, преимущество летрозола 5 лет.

В исследование вошли 5187 пациенток, находившихся в периоде менопаузы, получавших на протяжении 4,5–6 лет после операции терапию тамоксифеном и к моменту включения в данный протокол не имевших признаков наличия рецидива заболевания. Первая группа больных ($n=2593$) в течение 2,5 года получала летрозол, 2-я ($n=2594$) — плацебо. Четырехлетняя выживаемость в группе летрозола составила 94,4%, в группе контроля — 89,8%, ОР развития рецидива заболевания был равен 0,58 (95% ДИ 0,45–0,76), т. е. использование летрозола сопровождалось снижением вероятности развития рецидива на 42%. В табл. 6 представлены данные об эффективности пролонгированного применения летрозола у больных после окончания адъювантной терапии тамоксифеном.

Таким образом, применение летрозола в течение 5 лет после окончания терапии тамоксифеном способствует увеличению времени до возникновения отдаленных метастазов, повышению безрецидивной выживаемости независимо от статуса регионарных ЛУ и общей выживаемости больных с N⁺.

При приеме летрозола отмечены удовлетворительные переносимость и осложнения, общее число осложнений в сравниваемых группах фактически не различалось [19, 20].

Экземестан, относящийся к препаратам III поколения, отличается от ИА тем, что он является инактиватором ароматазы. Наличие стероидной структуры позволяет экземестану конкурировать с андростендионом. В результате необратимого связывания с активным центром фермента (суицидальное ингибирование) происходит почти полное блокирование синтеза эстрогенов [21, 22].

Максимальное снижение уровня эстрола сульфата (до 91%) было зафиксировано при приеме разовой дозы экземестана 25 мг/сут [23].

С учетом необратимого характера воздействия на фермент ароматазу и высокого уровня снижения эстрогенов (более чем на 90%) было проведено рандомизированное исследование по применению экземестана в адъювантном режиме у больных локализованным РМЖ, находящихся в состоянии постме-

нопаузы. В исследовании IES (Intergroup Exemestane Study) приняли участие пациентки с гормоноположительным локализованным РМЖ, которым на I этапе была проведена адъювантная терапия тамоксифеном в течение 2–3 лет и при отсутствии рецидива болезни назначен прием экземестана в дозе 25 мг или тамоксифена на протяжении 5 лет. Всего в исследование были включены 4742 женщины, из них 2362 больные получали экземестан, а другие 2370 — тамоксифен в дозе 20 мг на протяжении 5 лет. Средний возраст пациенток составил 64 года, более чем у 85% из них был положительный рецепторный статус, у 17% он был неизвестен. Более 55% больных имели положительный статус РЭ (РЭ⁺) и рецепторов прогестерона (РП⁺), 15% — РЭ⁺ и РП⁺.

При медиане наблюдения 55,7 мес безрецидивная выживаемость в группе экземестана составляла 85,2%, в группе тамоксифена — 81%. ОР для общей выживаемости был равен 0,85 [24].

Таким образом, благодаря применению экземестана удалось добиться увеличения выживаемости пациенток на 15%. Частота развития рака контралатеральной молочной железы в группе экземестана была ниже на 45%. Показатели общей выживаемости были статистически выше на 17% в группах больных с положительным или неизвестным статусом гормональных рецепторов (ОР 0,83; $p=0,05$). Уровень общей выживаемости в группе экземестана не зависел от статуса поражения регионарных ЛУ и предшествующей ХТ.

К сроку наблюдения 55,7 мес у пациенток, получавших тамоксифен, чаще наблюдали осложнения со стороны эндометрия, чем в группе экземестана, — 9,8 и 6,4% случаев соответственно ($p<0,001$), в том числе метроррагии — 7,1 и 4,8% ($p=0,001$).

У больных группы экземестана по сравнению с пациентками, принимавшими тамоксифен, чаще возникали осложнения со стороны костно-мышечной системы: артриты — 17,5 и 14,6% случаев соответственно, мышечные боли — 25,7 и 20,3% ($p<0,001$), артралгии — 20,8 и 15,1% ($p<0,001$). Инфаркт миокарда и тромбоэмболические осложнения встречались редко, частота их выявления в обеих группах была одинаковой [25, 26].

В соответствии с результатами многочисленных клинических исследований, посвященных применению адъювантной ГТ на ранних стадиях РМЖ у постменопаузальных больных с наличием гормональных рецепторов, можно констатировать, что «золотой стандарт» (использование тамоксифена) должен быть пересмотрен в пользу ИА.

Несомненный интерес для клиницистов представляют обобщенные данные сравнительного анализа эффективности тамоксифена и ИА в зависи-

Таблица 6. Результаты исследования

Выживаемость	ОР (95% ДИ)	Снижение риска развития рецидива, %	p
Четырехлетняя безрецидивная	0,58 (0,43–0,84)	42	0,0001
Без отдаленных метастазов	0,60 (0,44–0,84)	40	0,002
Общая (пациентки с N ⁺)	0,61 (0,38–0,98)	39	0,04

мости от рецепторного статуса опухоли и наличия Her-2. Значительное преимущество летрозоло перед тамоксифеном по длительности безрецидивной выживаемости при RЭ+/РП+-опухолях было продемонстрировано в исследовании BIG-1-98. Зарегистрировано уменьшение риска прогрессирования на 30 %. При RЭ+/РП-опухолях этот показатель составил 16 %, т. е. практически снизился в 2 раза.

В 477 случаях в опухоли было обнаружено наличие экспрессии Her-2. Наибольшая эффективность летрозоло отмечена у больных с RЭ+/Her-2+-опухолями: достигнуто уменьшение риска развития рецидива болезни на 38 % по сравнению с таковым при применении тамоксифена. В группе пациенток с RЭ+/Her-2+-опухолями вероятность возникновения рецидива была снижена на 28 %, что свидетельствует о высокой эффективности использования летрозоло у больных с гиперэкспрессией Her-2.

В исследовании АТАС были получены несколько иные результаты. Преимущество анастрозоло перед тамоксифеном было достигнуто только при опухолях с RЭ+/РП- [27, 28].

Прямых сравнительных исследований по изучению эффективности анастрозоло и летрозоло не проводили. Результаты косвенного сопоставления эффективности данных препаратов по материалам исследований АТАС и BIG-1-98 были представлены в 2009 г. на конференции в Брюсселе. Анализ осуществляли с помощью метода NNT (Number Needed to Treat), предназначенного для сопоставления данных разных исследований, имеющих одинаковый дизайн.

Основное заключение NNT-анализа исследований АТАС и BIG-1-98: летрозоло и анастрозоло различаются по способности предупреждать развитие ранних (в течение первых 2–3 лет) и отдаленных метастазов. При применении летрозоло метастазы регистрируют в 3 раза реже, чем при лечении анастрозолом, что обуславливает тенденцию к возрастанию общей выживаемости у пациенток, получавших летрозоло.

Кроме того, в исследовании BIG-1-98 зафиксировано достоверное повышение безрецидивной выживаемости у больных с N+, тогда как в исследовании АТАС достоверное увеличение данного показателя имело место только при N0.

Использование летрозоло сопровождалось успехом и в продленном режиме, что было продемонстрировано в исследовании МА 17. Отмечено, что после окончания 5-летнего приема тамоксифена и последующего назначения летрозоло в течение 5 лет риск прогрессирования у пациенток с RЭ+/РП+-опухолями был снижен на 51 %, а у больных с RЭ/РП+-опухолями — на 44 %. При отрицательных РП- даже в случаях с RЭ+/РП-опухолями ре-

зультаты были одинаковыми по сравнению с таковыми в группе контроля.

Таким образом, вопрос о предпочтительном назначении ИА в адъювантном режиме пока представляет предмет дискуссий. Остается непонятным, почему значимое увеличение безрецидивной выживаемости у больных, получавших ИА, не сопровождается соответствующим повышением общей выживаемости.

Практически во всех проведенных сравнительных исследованиях выживаемость по сравнению с тамоксифеном оказалась идентичной. Это означает, что период от начала прогрессирования болезни до смерти у больных, получавших ИА, оказался значительно короче, чем у пациенток, принимавших тамоксифен.

Неменьшее значение имеет и фармакоэкономическая составляющая. По данным Д.Б. Корман [21], в России в 2009 г. лечение аримидексом было более чем в 70 раз дороже терапии тамоксифеном.

Е. Winer [6] на основании анализа результатов применения в адъювантном режиме ИА в сравнении с тамоксифеном у 30 тыс. больных постулирует следующие вопросы для будущих исследований.

1. Все ли пациентки должны получать ИА в рамках инициальной терапии или части больных следует назначать тамоксифен?
2. Какие молекулярно-биологические и анатомические характеристики должны определять выбор инициальной терапии?
3. Какие индивидуальные различия метаболизма тамоксифена являются значимыми?
4. Как долго должна проводиться терапия, как определить группу пациенток с высоким риском развития позднего рецидива и какой должна быть пролонгированная терапия?
5. Как идентифицировать группу больных, которым необходимо отказать в проведении ГТ из-за вероятности возникновения у них токсических осложнений гормонального лечения?
6. Как можно максимально оптимизировать применение этих препаратов, чтобы получить незначительный токсический эффект у больных?

Таким образом, существует большое число клинических исследований, указывающих на целесообразность включения ИА в стандарты адъювантной терапии. В то же время назначение тамоксифена позволяет добиться одинаковых результатов в отношении времени общей выживаемости. Более того, применение ИА, и в частности летрозоло, на протяжении 2–3 лет с последующим назначением тамоксифена в течение 2–3 лет позволяет добиться идентичных клинических результатов с группой больных, получавших лечение только летрозолом.

В настоящее время идентифицировано более 100 различных прогностических факторов, характе-

ризующих РМЖ. При проведении адъювантной терапии РМЖ необходимо учитывать наиболее значимые факторы, определяющие судьбу пациентки. В этом аспекте для последующего лечения и наблюдения больных предложена условная классификация прогноза РМЖ:

- *хороший прогноз* — опухоль до 1 см в диаметре, тубулярный рак G₁, отсутствие опухолевой инвазии сосудов, гормональные рецепторы положительные в 100 %, Ki-67 — 5 %, сторожевой ЛУ отрицательный, Her-2⁻, возраст более 50 лет. Пациентки подлежат тщательному наблюдению и не нуждаются в проведении адъювантной ГТ и ХТ;

- *очень плохой прогноз* — опухоль ≥ 3 см в диаметре, протоковый инвазивный рак, G₃, наличие

опухолевой инвазии сосудов, отрицательные гормональные рецепторы, Ki-67 ≥ 60 %, ≥ 4 пораженных регионарных ЛУ, Her-2⁺⁺⁺, возраст до 50 лет. Больным показано проведение интенсивной ХТ с включением герцептина и лучевой терапии;

- *промежуточный прогноз* — сочетание различных прогностических факторов. Пациенткам данной группы требуется назначение по строгим показаниям ГТ, ХТ с включением герцептина и лучевой терапии.

Проведенные клинические исследования по оценке эффективности различных режимов и схем гормональных препаратов с учетом индивидуальных генетических особенностей РМЖ в адъювантном режиме позволили индивидуализировать лечение и значительно улучшить выживаемость больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин М., Базин И.С. Таргетная терапия солидных опухолей. Лекарственная противоопухолевая терапия. Альманах. М., 2010; с. 16–49.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Адъювантная терапия рака молочной железы, направленная против рецептора HER/2. Фарматека 2010;(17):12–8.
3. Piccart-Gebhart M., Bedard P.L., Dinh P. Aiming at the target: In the crosshairs or the crossfire? Primary therapy of early breast cancer. 11th International Conference St. Gallen. Breast 2009;18 (Suppl 1); abstr 19.
4. Howell A., Forbes J., Cuzick J. et al. Initial adjuvant therapy with anastrozole-early- and late-event data from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial in the hormone-responsive population. 11 International Conference St. Gallen. Breast 2009;18(Suppl 1); abstr 0.130.
5. Early breast cancer trialist's collaborative group. Effects of chemotherapy and hormone therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. Lancet 2005;365:1687–717.
6. Winer E. Treatment of postmenopausal women with hormone responsive breast cancer. Breast 2009;18(Suppl 1);abstr 39.
7. Семиглазов В.Ф., Малодушева А.А., Иванов В.Г., Криворотко П.В. Адъювантная эндокринотерапия больных раком молочной железы в постменопаузе. Маммологический журнал 2008;(3):44–50.
8. Early breast cancer trialist's collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998;365:1451–67.
9. Nordenskjold B., Rosell J., Rutqvist L.E. et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97(21):1609–10.
10. Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al. Meta-analysis of vascular and neoplasms events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med 2003;18:937–47.
11. Kudchadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. Cancer J Clin 2005;55(3):145–63.
12. Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A. et al. Effect of Anastrozole and Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Early-Stage Breast Cancer: 100-month analysis of the ATAC Trial. Lancet 2008;9(1):45–53.
13. Geisler J., Haynes B., Anker G. et al. Influence of letrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized cross-over study. J Clin Oncol 2002;20:751–7.
14. Dixon J., Renshaw L., Young O. et al. Letrozole suppresses plasma oestradiol levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2006;(Suppl 18); abstr 552.
15. Thurlimann B. Update of the BiG-I-98 Trial: Where do we stand? Sequential treatment analysis and monotherapy arm analysis. Breast 2009;18 (Suppl 1); abstr 23.
16. Переводчикова Н.И. Фемара (летрозол) в современной терапии рака молочной железы. Совр онкол 2008;(2):15–22.
17. Goss P. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA 17. Breast Cancer Res Treat 2007;105:45–53.
18. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment: a randomized controlled trial. Lancet 2007;369:906–12.
19. Goss P., Ingle J.N., Pater J.L. et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who completed 5 years of tamoxifen. J Clin Oncol 2008;26:1949–55.
20. Ingle J., Tu D., Shepherd L. et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer. NCIC CTG MA 17. Ann Oncol 2008;19:45–53.
21. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М., 2010; с. 199–208.
22. Combes S.M. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. Oncologist 2004;9:126–36.
23. Johannessen D., Engan T., Di Salle E. et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients: a Phase I Study. Clin Cancer Res 1997;3(7):1101–8.
24. Combes R., Hall E., Gibson L.G. et al. A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081–92.
25. Combes R., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (InterGroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. Lancet 2007;369:906–12.
26. Lin N., Winer E.P. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:794–801.
27. Dowsett M., Smith I.E., Yap Y.S. et al. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER/2 status with recurrence in the ATAC trial. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl 1):21; abstr 48.
28. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Supplementary results from the BiG-I-98 randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:23–8.