



СТАНДАРТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (по материалам 10-й Международной конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2007)

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов²

¹ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург;

²СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

На 10-й Международной конференции экспертов в Сан-Галлене (Швейцария, 2007) был уточнен и расширен биологически направленный (таргетный) подход к адъювантной системной терапии ранних (операбельных) форм рака молочной железы (РМЖ). Определение «таргетное» недвусмысленно связано с наличием соответствующей биологической мишени и лекарственных средств, поражающих эту цель.

С 2005 г. наличие гена Her-2 на клеточной поверхности рассматривается как важная мишень для трастузумаба в дополнение к хорошо известным рецепторам стероидных гормонов — наилучшей мишени для эндокринотерапии (ЭТ).

Панель экспертов подтвердила первостепенную важность определения эндокринной чувствительности (зависимости) рака при выборе вида системной терапии [1]. Определены 3 категории чувствительности.

1. Высокочувствительные к ЭТ опухоли. Это опухоли с высокой экспрессией рецепторов обоих стероидных гормонов (определяемых приемлемыми иммуногистохимическими методами).

2. Недостаточная чувствительность к ЭТ (по классификации 2005 г. — неясная эндокринная чувствительность). При этих опухолях наблюдается некоторая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, но на низких уровнях, или отсутствие экспрессии одного из рецепторов: эстрогена (ЭР) или прогестерона (ПР).

3. Нечувствительные к ЭТ опухоли. Отсутствует экспрессия рецепторов стероидных гормонов. Несмотря на то что эта группа ясно определена как нечувствительная к ЭТ, она включает опухоли разного фенотипа (табл. 1) [2].

В 2007 г. эксперты внесли небольшие изменения в классификацию риска (табл. 2). Перитуморальная сосудистая инвазия повышает категорию риска только в том случае, если она обширная [3]. Полное отсутствие рецепторов стероидных гормонов и амплификация или повышенная экспрессия Her-2 — каждый из этих признаков считается достаточным, чтобы исключить принадлежность к низкому риску, кроме редких форм опухолей, обычно не содержащих эти рецепторы (например, медулярная или апокриновая карцинома). Как и в 2005 г., панель экспертов не приняла так называемый молекулярный подход типа Qncotype DxTM и ген-экспрессионный профиль Мамма PrintTM в качестве достаточно точных тестов определения категории риска. Оба метода пока проходят проверку в проспективных клинических исследованиях [4, 5].

Главной задачей было определение приемлемой целенаправленной (таргетной) терапии (см. табл. 1). Для высоко- и недостаточно чувствительных к ЭТ опухолей выбор гормонального лечения будет зависеть от менопаузального статуса пациентки. Могут возникнуть трудности его определения у больных, только что получив-

Таблица 1. Планирование адъювантного лечения РМЖ

Показатель	высокочувствительные к ЭТ	Опухоли недостаточно чувствительные к ЭТ	нечувствительные к ЭТ
Her (-)	ЭТ, дополнительно ХТ для группы высокого риска рецидива	ЭТ, дополнительно ХТ для промежуточного и высокого риска рецидива	ХТ
Her (+++)	ЭТ + трастузумаб +* ХТ**	ЭТ + трастузумаб + ХТ	Трастузумаб + ХТ

Примечание. Здесь и далее — использованы материалы 10-й Международной конференции в Сан-Галлене (Швейцария, 2007).

*Трастузумаб (Герцептин®) не рассматривается как стандарт лечения у женщин с опухолями менее 1 см и без метастатических лимфоузлов (pN0), особенно у женщин с высокой чувствительностью опухолей к ЭТ.

**Имеющиеся данные клинических испытаний не позволяют рекомендовать трастузумаб без предшествующей или сопутствующей ХТ.

Таблица 2. *Определение категории риска у больных с операбельными формами РМЖ*

Категория риска	Характеристика
Низкий риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (pN0) и все нижеследующие признаки: — $pT \leq 2$ см и степень злокачественности (G1) — отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии — экспрессия ЭР и ПР — отсутствие повышенной экспрессии или амплификации Her-2/neu — возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (pN0) и по крайней мере один из следующих признаков: — $pT > 2$ см — степень злокачественности (G2P3) — наличие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов — отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР) — повышенная экспрессия или амплификация Her-2/neu — возраст < 35 лет Наличие одиночных регионарных метастазов (1–3 вовлеченных лимфоузла) Экспрессия ЭР+ /ПР+ Отсутствие повышенной экспрессии или амплификации Her-2/neu
Высокий риск	Наличие одиночных регионарных метастазов (1–3 вовлеченных лимфоузла) Отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР- или повышенная экспрессия или амплификация Her-2/neu) Наличие 4 и более пораженных лимфоузлов

больная планирует в будущем забеременеть, хотя и отказ от одновременного лечения тамоксифеном не может быть полностью оправдан.

Панель подтверждает значение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) в качестве аналога (типа золадекса) средства подавления овариальной функции. Значительное большинство экспертов считают приемлемым методом хирургическую овариэктомию. Способ «выключения» яичников зависит от типа заболевания и других обстоятельств. Облучение яичников с целью подавления их функции эксперты отвергли. Важно знать, что у некоторых пациенток один ГРГ-аналог (например, золадекс) может не полностью подавить овариальную функцию [6].

Несмотря на то что оптимальная продолжительность подавления овариальной функции с помощью аналогов ГРГ остается неясной, эксперты полагают, что такое лечение должно продолжаться в течение

5 лет, особенно у больных с ЭР+ РМЖ высокого риска рецидива и/или с Her-2 (+)-заболеванием [7].

В отсутствие достаточных доказательств большинство экспертов предлагают отложить применение ГРГ-аналогов до завершения ХТ.

Использование ингибиторов ароматазы (ИА) в качестве единственного средства ЭТ пременопаузальных больных РМЖ считается неприемлемым. Применение ИА на фоне супрессии овариальной функции в настоящее время проверяется в клинических испытаниях.

Вне клинических испытаний такая комбинация (ИА+ГРГ-аналог) допускается при наличии противопоказаний к применению тамоксифена. Больные, которые были пременопаузальными к моменту установления диагноза, но стали постменопаузальными после ХТ или во время адъювантной ЭТ, также могут получать ИА, но прекращение овариальной функции должно быть уточнено до и во время приема ИА, поскольку такое лечение обычно стимулирует эндокринно-овариальную функцию [8].

Эндокринная терапия постменопаузальных больных. Хорошо доказанная высокая эффективность ИА третьего поколения значительно

ших цитотоксическую химиотерапию (ХТ) в процессе решения вопроса о назначении ингибиторов ароматазы. Эксперты настояли на обязательном подтверждении постменопаузального статуса до и во время применения ингибиторов ароматазы. Другие факторы, характеризующие организм, включая и сопутствующие заболевания, также важны при выборе лечения. Например, тромбоэмболия в анамнезе исключает применение тамоксифена. Наличие кардиальной патологии может повлиять на выбор определенных ХТ-средств (антрациклины) или на возможность лечения трастузумабом. Возраст больной и сопутствующая патология могут ограничить применение более интенсивных режимов ХТ. Различные виды ожидаемых побочных эффектов способны повлиять на предпочтения пациентов при выборе той или иной лечебной стратегии.

ЭТ у пременопаузальных больных. Панель экспертов единогласно приняла в качестве стандарта адъювантной ЭТ пременопаузальных больных РМЖ или 1) назначение тамоксифена в сочетании с подавлением овариальной функции, или 2) лечение одним тамоксифеном. Одна овариальная супрессия считается возможной, если

облегчила выбор подходящего лечения после четверти века довольно успешного использования тамоксифена [9—15]. Тем не менее большинство членов панели полагают, что 5-летнее применение одного тамоксифена остается надежным адъювантным лечением для некоторых категорий больных. Среди стратегий использования ИА панель экспертов высказала явное предпочтение в пользу «последовательной» ЭТ — переключение на ИА после 2—3 лет терапии тамоксифеном.

ИА третьего поколения являются сильными ингибиторами ферментативной активности ароматазы. Они были введены в арсенал средств лечения РМЖ в 1990-х гг., и первые результаты их применения в условиях адъювантной терапии были опубликованы в 2002 г. Существует 2 типа ИА: необратимо связывающиеся с активным центром стероидные средства — например, экземестан (Аромазин®) — и обратимые нестероидные имидазольные ингибиторы (например, анастрозол и летрозол). Третий — нестероидный триазол (ворозол) был недавно снят с клинической разработки. У постменопаузальных больных с поздними стадиями РМЖ хорошие результаты получены как со стероидными, так и с нестероидными ИА без перекрестной резистентности между этими группами препаратов и с одинаково приемлемыми профилями краткосрочной токсичности. Однако появляющиеся новые дан-

ные свидетельствуют о возможности разных эффектов воздействия на исследуемые органы по достижении более длительных сроков применения и наблюдения. Стероидные агенты положительно влияют на липидный метаболизм и костную ткань благодаря андрогенным эффектам, тогда как действие нестероидных агентов может быть в этом смысле нейтральным или неблагоприятным.

Три таких соединения были исследованы в условиях адъювантной терапии в 6 больших клинических испытаниях, в разные периоды времени после первичной терапии РМЖ у более чем 27 000 больных (табл. 3).

Для определения возможности предотвращения развития рецидивов или смерти путем переключения с тамоксифена на антиароматазное лечение было проведено исследование IES.

В проекте «Испытание экземестана интергруппой» (Intergroup Exemestane Study, IES) сравнивают применение тамоксифена в течение 5 лет с его применением в течение 2—3 лет при последующем использовании экземестана (Аромазина®) в течение 2—3 лет. По достижении медианы сроков наблюдения 30,6 мес нескорректированное соотношение рисков рецидивов в группе с последовательным применением тамоксифена и экземестана и в группе с применением одного тамоксифена составило 0,68 ($p < 0,001$), что соответствует снижению риска на

Таблица 3. Испытания ИА

Показатель	АТАС	BIG 1-98	Исследование IBCCG	ИЕС	ABCSG/ARNO	МА-17
Стадия РМЖ	После операции	После операции	3 года применения тамоксифена	2—3 года применения тамоксифена	2 года применения тамоксифена	5 лет применения тамоксифена
Препарат	Анастрозол	Летрозол	Амино-глутетимид — 2 года	Экземестан 2—3 года	Анастрозол 3 года	Летрозол
Число больных	6241*	8028	380	4742	3123	5187
Возраст, годы	64	61		64	63 (41—80)	62
Поражение лимфоузлов, %	34	41		50	27	46
Позитивность по ER, %	84	99,8		81**	100	100
ХТ, %	21	25		32	0	46
Медиана сроков наблюдения, мес	33,3	26	61	30,6	26	28
Соотношение рисков по БРВ	0,83 для всех (0,78)***	0,81	Н/д	0,68	0,59	0,57
<i>p</i>	0,01	0,003	Н/д	0,00005	<0,0018	0,00008

* Общее число — 9366; ** 17% — неизвестно; *** для ER-позитивных. Н/д — недостоверно. БРВ — безрецидивная выживаемость. АТАС — аримидекс и тамоксифен по отдельности или в комбинации; BIG — Международная группа по изучению РМЖ; IBCCG — Итальянская объединенная группа по РМЖ; IES — Интергруппа по экземестану; ABCSG — Австрийская группа по исследованиям РМЖ; ARNO — аримидекс — нолвадекс.

32% и абсолютному преимуществу по безрецидивной выживаемости, равному 4,7% через 3 года после рандомизации. Достоверной разницы в показателях общей выживаемости между группами в эти сроки выявлено не было: число смертей в группе экземестана составило 93, а в группе тамоксифена — 106. Тяжелые токсические эффекты у больных, применяющих экземестан, были редкими. Контралатеральные опухоли появились у 20 пациенток при использовании тамоксифена и у 9 — экземестана ($p=0,04$) [11].

На ежегодном конгрессе ASCO 5 июня 2006 г. были представлены последние данные исследования IES по достижении срока наблюдения 56 мес (см. рисунок). Как известно, достоверность полученных в этом исследовании результатов позволила независимой экспертизе рекомендовать так называемую раннюю публикацию, которая и состоялась 11 марта 2004 г. в медицинском журнале The New England Journal of Medicine.

Целью исследования IES явилось изучение эффективности адъювантного последовательного применения в течение стандартных 5 лет двух препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Переключение на Аромазин® (экземестан) производилось через 2—3 года применения тамоксифена. Основанием для такого дизайна послужил целый ряд причин:

- существовали доказательства эффективности экземестана после применения тамоксифена у больных с распространенными формами РМЖ;
- переключение, осуществляемое между препаратами, не обладающими перекрестной резистентностью, могло способствовать увеличению общей эффективности в адъювантном применении;

- 15-летнее наблюдение за пациентками, получавшими адъювантное лечение тамоксифеном, выявило долгосрочность положительного эффекта, а максимальные преимущества лечения обычно реализуются за первые 2 года терапии;

- эффект 2—3-летней адъювантной терапии тамоксифеном мог быть усилен и закреплён переключением на экземестан, при этом имелись основания предполагать, что удастся избежать проблем, возникающих обычно через 2 года приема (таких как снижение эффективности, ухудшение переносимости и т.п.).

Очевидно, что авторы исследования ставили своей задачей максимально использовать преимущества начальной (2 или 3 года) адъювантной терапии тамоксифеном, а именно:

- положительное влияние на костный метаболизм уровня холестерина сыворотки, при этом усиление его последующим применением экземестана и стремление избежать негативных последствий, возможных при 5-летнем приеме тамоксифена (включая тромбоэмболические осложнения и гинекологические события);

- стойкое снижение рецидивов;
- улучшение общей выживаемости;
- длительность отсроченного (свыше 5 лет) положительного эффекта (пока не подтвержденного для всех ИА).

Суммируя вышесказанное, можно выделить основные цели исследования IES:

- использовать эффективность Аромазина® после применения тамоксифена;
- использовать известные преимущества адъювантной терапии тамоксифеном (максимально реализуемые за первые 2 года);
- избежать ограничений и недостатков лечения тамоксифеном, которые могут возникать после 2 лет терапии.

Масштабное исследование IES — это двойное слепое рандомизированное проспективное исследование с включением 4724 пациенток, сотрудничеством 20 кооперативных групп. Исследование проводилось в 366 центрах в 37 странах, включая НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Данное исследование послужило основанием для регистрации Аромазина® для адъювантного лечения более чем в 40 странах мира и включения в основные стандарты и рекомендации (в том числе рекомендации ASCO и конфе-



Дизайн исследования IES

ренции в Сан-Галлене). Медиана наблюдения составила 56 мес (на момент представления данных на конгрессе ASCO), и более 99% пациенток закончили лечение.

Существенное меньшинство панели также поддержало первоначальное использование ИА, и очень небольшое число членов высказались в пользу «проспективной» политики: 5-летнее применение тамоксифена с последующим применением ИА. Для больных, уже закончивших 5-летнее лечение тамоксифеном и имеющих регионарные метастазы, панель поддерживает последующее дополнительное использование ИА. Первоначальное (up front) применение ИА более приемлемо у пациенток с высоким риском рецидива или с Her-2-позитивным РМЖ, а также получающих антидепрессанты класса SSRI.

Эксперты явно предпочли последовательное, но не одновременное назначение цитотоксической ХТ и ЭТ. Общая продолжительность оптимальной адъювантной ЭТ может колебаться от 5 до 10 лет.

Большинство экспертов настаивают на выявлении наличия супрессии овариальной функции у более «молодых» постменопаузальных женщин, хотя время и возраст для такой проверки остаются неясными.

Панель поддерживает необходимость оценки костно-минеральной плотности до назначения ИА и использование кальция и витамина D и, особенно, физических упражнений, снижающих риск костных потерь и побочных эффектов, связанных с использованием ИА.

Пожалуй, наиболее трудным вопросом при выборе современной адъювантной терапии является отбор пациенток с высоко- или недостаточно чувствительными к ЭТ опухолями, которым кроме

ЭТ должна быть назначена и дополнительная ХТ. К признакам, свидетельствующим о сомнительной адекватности одной ЭТ, относят относительно низкую экспрессию стероидных гормонов, мета-статическое поражение регионарных лимфоузлов, высокую степень злокачественности или высокий уровень «пролиферативных» маркеров, крупные размеры опухоли и обширную перитуморальную сосудистую инвазию. Предлагаемые молекулярно-генетические технологии (Oncotype DXTM, MammprintTM) для облегчения выбора терапии не были поддержаны экспертами из-за того, что пока нет убедительных сведений об их вкладе в планирование терапевтических подходов.

В целом панель экспертов допускает применение «менее интенсивной» ХТ (4 курса по схеме AC или 6 курсов по схеме CMF) у больных с высокой чувствительностью опухолей к ЭТ, но с высоким риском рецидива или у больных с недостаточно чувствительными к ЭТ опухолями и Her-2-негативным заболеванием. Другие режимы также считаются подходящими для этой группы пациентов, включая схему CAF и комбинацию доцетаксела с AC (схема TAC).

В табл. 4 дана краткая характеристика рассмотренных выше лечебных подходов и концепций. В 2007 г. онкологи имели 2 терапевтические мишени для целенаправленной (таргетной) терапии: рецепторы стероидных гормонов (ЭР/ПР) и Her-2. При планировании лечения риск рецидива заболевания играет второстепенную роль, хотя его величина должна учитываться у больных с чувствительными к ЭТ опухолями при определении показаний к дополнительной ХТ (до ЭТ).

Больные с высокочувствительными к ЭТ опухолями, особенно при отсутствии других неблагоприятных прогностических признаков (низкий и промежуточный риск рецидива,

Таблица 4. Адъювантное лечение РМЖ в зависимости от терапевтических мишеней и категорий риска

Показатель чувствительности к ЭТ	Her-2 (-)						Her-2 (+++)					
	Высокая		Неполная		Нет		Высокая		Неполная		Нет	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Риск низкий промежуточный	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→Э	ХТ→Э	ХТ+Т	ХТ+Т
	ЭТ	ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→Э	ХТ→Э	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ЭТ	ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ+Т	ХТ+Т
высокий	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т

Примечание. Т — трастузумаб (Герцептин).

Нег-2-), могут успешно получать только ЭТ, в то время как при высоком риске рецидива бывает необходимо применение дополнительной ХТ.

Решения о дополнительной ХТ должны основываться на оценке степени чувствительности опухоли к ЭТ, факторов риска, а также предпочтений самой больной. Эксперты подчеркивают, что не существует абсолютных правил при обосновании решения о лечении, которое остается предметом дискуссии между пациентом и лечащим врачом.

Заключение

Решение об адъювантном лечении должно не только основываться на соображениях профилактики местных рецидивов и отдаленных метастазов, но также учитывать дополнительную информацию по влиянию его на общую выживаемость или состояние здоровья больных. Относительно малая продолжительность большинства испытаний адъювантного применения ИА пока не позволяет сделать определенные выводы о долгосрочных преимуществах такого лечения, особенно в отношении плотности костной ткани и липидного метаболизма, и оставляет многие вопросы без ответа. Индивидуализированное применение адъювантной гормо-

нальной терапии требует внимательного рассмотрения рисков и выгод при всех терапевтических вариантах, возможных для данной больной. Планирование многолетней ЭТ следует пересматривать с учетом информации, появляющейся по мере проведения новых испытаний ИА, или уточнения результатов уже проводимых исследований, касающихся безопасности и эффективности. Для пациенток с высоким риском рецидивов РМЖ более важным является увеличение безрецидивной выживаемости, тогда как для больных с менее высоким риском рецидивов больше внимания следует уделять побочным эффектам и безопасности. В настоящее время ценную терапевтическую возможность все еще представляет собой тамоксифен, хотя множатся получаемые в крупных испытаниях свидетельства того, что оптимальная адъювантная ЭТ должна включать в себя ИА либо сразу, либо после тамоксифена, как это показано в отношении Аромазина®(экземестана).

Для улучшения ЭТ «операбельных» стадий РМЖ необходимо продолжать исследования, чтобы определить оптимальные режимы применения ИА, идентифицировать больных, которым вероятнее всего будут полезны ИА, и выяснить безопасность долгосрочного использования ИА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goldhirsch A., Wood W., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133–1134.
2. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–8423.
3. Colleoni M., Rotmensz N., Peruzzotti G. et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007;25 (Suppl 18).
4. Bogaerts J., Cardoso F., Buyse M. et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540–551.
5. Sparano J.A. TAILOR: trial assigning individualized options for treatment. *Clin Breast Cancer* 2006;7:347–350.
6. Jimenez-Gordo A.M., De Las Heras B., Zamora P. et al.: Failure of Goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. *Gynecol Oncol* 2000;76:126–127.
7. Mauriac L., Keshaviah A., Debled M. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;14:320–327.
8. Barroso G., Menocal G., Felix H. et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006;86:1428–1431.
9. Clarke C.A., Glaser S.L. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 2006;24:49.
10. Coates A.S., Keshaviah A., Thürlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486–492.
11. Coombes R.C., 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007;349:1110–1117.
12. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *JNCI Cancer Spectrum* 2005;97:1262–1271.
13. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60–62.
14. Jakesz R., Jonat W., Gnant M. et al. 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. *Lancet* 2005;366:455–462.
15. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619–629.

**Ч Л Е Н Ы П А Н Е Л И Э К С П Е Р Т О В
С А Н - Г А Л Л Е Н , 2 0 0 7**

- Matti Aapro M.D., Clinique de Genolier, 1 route du Muids, 1245 Genolier, Switzerland
- Kathy S. Albain M.D., Loyola University Medical Center, Cardinal Bernardin Cancer Center, Maywood, IL 60153, USA
- Jonas Bergh M.D., Dept. of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Institute and Hospital, 17176 Stockholm, Sweden
- Harold Burstein M.D., Ph.D., Dept. of Medical Oncology/Solid Tumor Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA 02115, USA
- Robert Carlson M.D., Division of Oncology and Stanford Medical Informatics, Stanford University, Stanford, CA 94305—5826, USA
- Monica Castiglione-Gertsch M.D., International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Effingerstrasse 40, 3008 Bern, Switzerland
- Alan S. Coates M.D., International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia
- Marco Colleoni M.D., Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Alberto Costa M.D., Dept. of Breast Surgery, Fondazione S. Maugeri, Via A. Ferrata 8, 27100 Pavia, Italy (Absent)
- Jack Cuzick Ph.D., Cancer Research, UK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary College, University of London, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, UK
- Nancy Davidson M.D., Sidney Kimmel Cancer Center of Johns Hopkins, 1650 Orleans St., Room 409, Baltimore, MD 21231—1000, USA
- Angelo Di Leo M.D., «Sandro Pitagora» Medical Oncology Unit, Department of Oncology, Hospital of Prato, Piazza dell'Ospedale, 59100 Prato, Italy
- John F. Forbes M.D., Dept. of Surgical Oncology, University of Newcastle, Locked Bag 7, Hunter Region Mail Centre, NSW 2310, Australia
- Richard D. Gelber Ph.D., Dept. of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Str., Boston, MA 02115, USA
- John H. Glick M.J., University of Pennsylvania Cancer Center, 16 Penn Tower, 3400 Spruce S., Philadelphia PA 19104—4283, USA
- Joseph Gligorov M.D., Medical Oncology, CancerEst, Tenon Hospital, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France
- Aron Goldhirsch M.D., International Breast Cancer Study Group, Oncology Institute of Southern Switzerland, 6500 Bellinzona, Switzerland, and European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy (Chairman)
- Paul Goss M.D., Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, USA
- Jay Harris M.D., Dept. of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA
- James N. Ingle M.D., Mayo clinic, 200 First S.V.S.W., Rochester, MN 55905, USA
- Raimund Jakesz M.D., University of Vienna, Dept. of General Surgery, Wahringer Guertel 18—20, 1090 Wien, Austria
- Jacek Jassem M.D. Medical University of Gdansk, Dept. of Oncology & Radiotherapy
- Manfred Kaufmann M.D., Dept. of Gynecology and Obstetrics, Goethe University, Theodor Stern Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Germany
- Ingrid Kössler, President; Europa Donna, Böstcancerföreningarnas RiksOrganisation — BRO, Box 1386, 172 27 Sundbyberg, Sweden
- Louis Mauriac M.D., Institute Bergonie, 229, Cours d'Argonne, 33076 Bordeaux, France
- Monica Morrow M.D., Chairman, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, PA. 19111—2497, USA
- Henning T. Mouridsen M.D., Dept. of Oncology 5074, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark (Absent) (Substituted by Bent Ejlerlsen M.D., Dept. of Oncology, Bldg. 5012 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark)
- Moise Namer M.D., Centre Antoine Lacassagne, 33 Av. Valombrose, 06189 Nice Cedex, France
- Larry Norton Director of Breast Cancer Programs. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. 1275 York Avenue. New York. NY 10021. USA (Absent)
- Martine J. Piccart-Gebhart M.D., Ph.D., Dept. of Chemotherapy, Institut Jules Bordet, Rue Heger-Bordet 1, 1000 Brussels, Belgium
- Kurt Possinger M.D., Universitätsklinikum Charité, Onkologie/Hamatologie, Schumannstrasse 20-21, 10098 Berlin, Germany
- Kathleen Pritchard M.D., Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center, Head Clinical Trials & Epidemiology, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 3M5, Canada
- Emiel J.T., Rutgers M.D., The Netherlands Cancer Institute, Dept. of Surgery, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands
- Vladimir F. Semiglazov M.D., Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya, Pesochny-2 197758 St. Petersburg, Russia
- Ian Smith M.D., Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, SW3 6JJ, UK
- Beat Thürlimann M.D., Medizinische Onkologie, Haus 06, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, Switzerland
- Giuseppe Viale M.D., Dept. of Pathology, European Institute of Oncology and University of Milan, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Arne Wallgren M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Goteborg, Sweden (Substituted by Per Karlsson M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Goteborg, Sweden)
- Tom Watanabe M.D., Ph.D., Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Shizuoka, Japan
- Eric P. Winer M.D., Breast Oncology Center, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA, 02115, USA
- William C. Wood M.D., Dept. of Surgery, Emory University School of Medicine, 1364 Clifton Road, N.E. Atlanta, GA 30322, USA (Chairman)