



Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы

А.Г. Манихас^{1, 2}, Д.С. Пасекова^{2, 3}

¹Кафедра радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

³кафедра онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8

Контакты: Дарья Сергеевна Пасекова dariapasekova@mail.ru

Введение. Стандартное лечение пациенток с гормонозависимым операбельным раком молочной железы складывается из хирургического компонента, гормональной терапии (ГТ) и, при необходимости, лучевой терапии и химиотерапии. В ряде случаев в клинической практике некоторым пожилым пациенткам не проводится хирургическое лечение в связи с повышенным операционным риском либо же при отказе самой больной от проведения операции. В таком случае единственным возможным методом служит консервативное лечение в виде назначения ГТ (± лучевая терапия).

Цель исследования – проведение сравнительного анализа показателей выживаемости без прогрессирования, выживаемости без развития местного прогрессирования или рецидива заболевания и выживаемости без метастазирования в зависимости от объема проводимого лечения (операция + ГТ против ГТ) у пожилых пациенток с гормонозависимым раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациенток старше 65 лет с I–II стадиями гормонозависимого рака молочной железы (30 пациенток в группе исследования получали только ГТ, 30 пациенток в группе сравнения – операцию + адъювантную ГТ), находившихся на лечении в ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер». Срок наблюдения составил 3 года.

Результаты. За указанный период в 3 года среди 30 пациенток группы исследования у 3 (10 %) был выявлен местный рост опухоли на фоне проводимого лечения, среди 30 пациенток контрольной группы у 3 (10 %) было также выявлено прогрессирование, однако оно было связано с появлением костных метастазов.

Выводы. Применение консервативного подхода к лечению пожилых пациенток с ранним гормонозависимым раком молочной железы является возможной опцией в реальной клинической практике, но требует определения показаний, на основании которых возможен отбор больных для данного вида лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная гормонотерапия, пожилые пациентки, консервативное лечение

Для цитирования: Манихас А.Г., Пасекова Д.С. Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):32–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.

Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older)

A.G. Manikhas^{1, 2}, D.S. Pasekova^{2, 3}

¹Department of Radiology, Surgery, and Oncology, A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Department of Oncology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6—8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Darya Sergeevna Pasekova dariapasekova@mail.ru

Background. Standard treatment for hormone-dependent operable breast cancer includes surgery, hormone therapy (HT), and radiation therapy and chemotherapy (when necessary). Some elderly patients do not undergo surgery because of the high risk or refuse to be operated on. In such case, the only possible option is conservative treatment with hormones (\pm radiotherapy).

Objective: to compare progression-free survival, local relapse-free survival, and metastasis-free survival between elderly patients with hormone-dependent breast cancer receiving different treatments (surgery + HT vs HT alone).

Materials and methods. This study included 60 patients with stage I–II hormone-dependent breast cancer aged 65 years and older. Thirty patients in the experimental group received HT only, while 30 patients in the control group received surgery + adjuvant HT. All patients were treated at Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary. Patients were followed up for 3 years.

Results. During 3 years of the study, three women from the experimental group (10 %) were found to have local tumor growth despite treatment. Three patients in the control group (10 %) also had disease progression, but it was associated with the development of bone metastases.

Conclusion. The conservative approach to treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients is a possible option in routine clinical practice; however, it requires the analysis of indications and identification of patients who will benefit from this approach.

Key words: breast cancer, primary hormone therapy, elderly patients, conservative treatment

For citation: Manikhas A.G., Pasekova D.S. Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):32–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения. При этом большая доля впервые выявленных случаев РМЖ (по разным данным, от 40 до 50 %) приходится на возрастную группу пациенток старше 65 лет [1–3]. Закрепленным в клинических рекомендациях подходом к терапии больных с ранним РМЖ является комплексное лечение, которое, как правило, включает хирургическое вмешательство с лекарственной терапией и, при наличии показаний, лучевую терапию. Проведение операции предполагает наиболее эффективный локорегионарный контроль над заболеванием, однако пожилые пациентки могут отличаться от более молодых больных по количеству и тяжести сопутствующих заболеваний, переносимости лечебных мероприятий и наличию отягощающих психосоциальных факторов, что в значительной мере может увеличить риск развития послеоперационных осложнений, длительность послеоперационного периода и привести к снижению качества жизни [4]. К тому же риск смерти от причин, не связанных с РМЖ (так называемая конкурирующая смертность), также сильно увеличивается с возрастом [5]. Наличие выраженной сопутствующей патологии у данной возрастной категории больных нередко имеет даже большее влияние на общую выживаемость, чем сам РМЖ [6].

Если рассматривать биологические особенности РМЖ у пожилых пациенток, то следует отметить, что с увеличением возраста растет доля гормонозависимых опухолей, которые, как известно, отличаются более медленным характером течения заболевания, меньшей

агрессивностью и более благоприятным прогнозом [4, 5]. А значит, при определенных клинических ситуациях возможно рассмотрение вопроса о выборе консервативной тактики лечения с назначением первичной гормонотерапии (ГТ) и отказом от хирургического вмешательства (при наличии противопоказаний или нежелании пациентки). Интересно отметить, что в европейских странах доля пожилых пациенток с РМЖ I–III стадии, которые не получают хирургическое лечение, значительно возросла за последние 15 лет, как и доля тех, кто получает первичную ГТ [7].

В литературе представлено 7 рандомизированных исследований, в которых проведен сравнительный анализ эффективности первичной ГТ селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и хирургического лечения с адъювантной ГТ или без нее у пожилых пациенток с операбельным РМЖ. Самое крупное из таких исследований (GRETA) включило данные о 474 пациентках старше 70 лет с РМЖ, положительным по эстрогеновым рецепторам (ЭР) [5, 8]. По результатам длительного наблюдения, опубликованного в 2013 г., частота местного прогрессирования была значительно выше в группе пациенток с использованием только ГТ СМЭР – 47,6 %, тогда как среди больных, которым выполнялось хирургическое лечение и назначалась адъювантная ГТ этими же препаратами, она составила 11,2 % (отношение рисков (ОР) 0,24; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,34; $p = 0,000001$), однако не было найдено различий в общей выживаемости [5, 9]. Интерес представляют данные, касающиеся показателей медианы выживаемости без отдаленного метастазирования, которая составила 37,9 мес (95 % ДИ 25,5–47,8) при хирургическом

лечении с адъювантной ГТ и 48,8 мес (95 % ДИ 37,8–67,9) при приеме только ГТ ($p = 0,009$). Такие результаты свидетельствуют о том, что именно системное лечение сдерживает распространение опухолевого процесса и появление отдаленных метастазов, хотя и не является определяющим в контроле местного прогрессирования.

В 2011 г. были опубликованы данные исследования EPS I (Ноттингемская первичная серия I) с 20-летним периодом наблюдения, в котором 131 пациентке старше 70 лет либо была выполнена мастэктомия, либо проводилось лечение СМЭР. Ко времени начала исследования ни определение статуса ЭР, ни назначение адъювантной ГТ не было стандартной практикой. По результатам проведенного анализа, локальный контроль над заболеванием был хуже при использовании только ГТ, но не было обнаружено различий в частоте развития отдаленных метастазов или общей выживаемости для обеих групп лечения. К тому же у 20 % пациенток с лечением СМЭР заболевание находилось под локальным контролем на протяжении 10 лет. Интересно, что в результате проведения подгруппового анализа была выявлена определенная закономерность: у пациенток с высокими показателями экспрессии ЭР в опухоли показатели локального контроля и выживаемости при использовании первичной ГТ оказались сопоставимыми с результатами тех, кто получил хирургическое лечение. На основании полученных результатов было инициировано исследование EPS II, куда были включены пациентки только с высоким уровнем экспрессии ЭР (H-score ≥ 100), которым после выполнения мастэктомии адъювантно назначалась ГТ. Такой отбор пациенток продемонстрировал более высокий показатель объективного клинического ответа по сравнению с данными EPS I (59 % к 6 мес в EPS I против 75 % в EPS II), меньшее число больных, имеющих прогрессирование *de novo* (26 % против 3 %), и улучшенный локальный контроль (частота рецидивов/местного роста опухоли к 10 годам снизилась с 80 до 43 %) [10].

В других исследованиях (CRC, EORTC 10851, Naples, St Georges) были получены аналогичные результаты: отмечено преимущество хирургического лечения в отношении локального контроля и отсутствие статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между группами.

С внедрением в рутинную клиническую практику ингибиторов ароматазы (ИА), продемонстрировавших большую эффективность по сравнению с СМЭР в адъювантном, неоадъювантном режиме, а также при лечении больных с метастатическим гормонозависимым РМЖ, была предпринята попытка проведения рандомизированного исследования ESTEeM, в котором предполагалось провести сравнение первичной ГТ препаратом из группы ИА с хирургическим лечением

и его адъювантным использованием, однако ввиду малого набора пациенток исследование было преждевременно закрыто, в связи с чем имеются данные только нерандомизированных исследований по первичной ГТ с использованием ИА при лечении раннего РМЖ у пожилых больных [7, 8].

Одним из лучших примеров по сравнению эффективности первичной ГТ СМЭР и ИА является Ноттингемское когортное исследование, где пациентки, получавшие ИА, имели более длительную медиану времени до прогрессирования, чем больные, принимавшие препарат из группы СМЭР (60 мес против 48 мес; $p = 0,02$), а также лучший показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (50 % против 40 %; $p = 0,02$). Интересно, что сравнение показателей выживаемости между группами пациенток с комплексным и консервативным лечением в этом исследовании проводилось только по уровню выживаемости, связанной с РМЖ (breast cancer specific survival, BCSS), и было взято за основу 2 показателя для ее анализа: возраст и уровень экспрессии ЭР. Так, лучшие показатели по 5-летней BCSS в группе хирургического лечения наблюдались в возрастной группе младше 80 лет (83 % против 95 % при первичной ГТ против операции, $\log\text{-rank } p < 0,001$), в то время как у женщин старше 80 лет не было статистически значимой разницы между показателями (88 % против 92 % соответственно; $p = 0,800$). Также было замечено, что у пациенток с высокой экспрессией ЭР (H-score > 250) различий BCSS в зависимости от первичного метода лечения получено не было (5-летняя BCSS 93 % против 95 % при первичной ГТ против операции; $p = 0,715$) [10].

Целью нашего исследования являлось сравнение выживаемости без прогрессирования, выживаемости без развития местного прогрессирования или рецидива заболевания и выживаемости без метастазирования между группами с консервативным и комплексным лечением у пожилых пациенток, получающих лечение на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер» по поводу операбельного гормонозависимого РМЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациенток старше 65 лет на момент постановки диагноза с люминальным А и люминальным В HER2/neu-отрицательным РМЖ I–II стадий. В зависимости от объема проводимого лечения было сформировано 2 группы пациенток: в группу исследования вошли больные, которые либо сами воздержались от проведения операции, либо им было отказано в хирургическом лечении после осмотра анестезиолога в связи с наличием серьезной сопутствующей патологии; в контрольную группу вошли пациентки, получающие стандартное комплексное лечение по поводу РМЖ (хирургическое лечение +

адьювантная ГТ). Число пациентов в каждой группе — 30.

В качестве ГТ назначался препарат из группы СМЭР (тамоксифен табл. 20 мг *per os*) или ИА (летрозол табл. 2,5 мг *per os*, анастрозол табл. 1 мг *per os*, эксеместан табл. 25 мг *per os*). Длительность наблюдения за пациентками составила 3 года.

Сформированные группы больных были репрезентативны (см. таблицу).

Так, средний возраст пациенток на момент постановки диагноза, вошедших в группу исследования и контрольную группу, составил 78,5 и 72 года соответственно. Большая часть пациенток в обеих группах (60 %) имела I стадию заболевания, и более чем у половины больных выявлен высокий уровень экспрессии ЭР (H-score >250). Практически 2/3 пациенток в качестве ГТ получали СМЭР (19 пациенток в каждой группе). Преимущественным объемом хирургического вмешательства у пациенток с комплексным лечением была мастэктомия с биопсией сигнального лимфатического узла (63,3 %).

Исследование проводилось путем анализа амбулаторных карт пациенток, которые наблюдаются и получают лечение (ГТ) по поводу РМЖ в поликлинике ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер». Все больные проходили обследование до начала и в процессе получения лечения (ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов ± маммография каждые 3 мес в группе первичной ГТ, каждые 6 мес в группе с комплексным лечением; ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза и рентген органов грудной клетки каждые 6 мес; остеосцинтиграфия при наличии жалоб на боли в костях). Для оценки показателей выживаемости (выживаемость без прогрессирования, выживаемость без местного прогрессирования или рецидива заболевания, выживаемость без метастазирования) был использован статистический метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Результаты

За 3-летний период наблюдения в группе исследования (пациентки, находящиеся на консервативной терапии) было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса у 3 (10 %) пациенток, каждое из которых проявлялось местным ростом первичной опухоли, в то время как у пациенток контрольной группы признаков местного рецидива опухоли выявлено не было. Следовательно, показатель 3-летней выживаемости без признаков местного прогрессирования или рецидива составил 100 % (группа комплексного лечения) и 90 % (группа первичной ГТ) (рис. 1). Время до возникновения местного прогрессирования у пациенток из группы исследования составило 1 год 5 мес, 2 года, 2 года 9 мес.

Характеристики пациенток Patient characteristics

| Показатель Parameter | Группа исследования (первичная гормонотерапия), n = 30 Experimental group (primary hormone therapy), n = 30 | Контрольная группа (операция + первичная гормонотерапия), n = 30 Control group (surgery + primary hormone therapy), n = 30 |
|---|---|---|
| Возраст пациенток, лет Patient age, years | 65–90 (78,5) | 66–84 (72,0) |
| Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%): | | |
| I | 18 (60,0) | 18 (60,0) |
| IIA | 9 (30,0) | 9 (30,0) |
| IIB | 3 (10,0) | 3 (10,0) |
| Экспрессия эстрогеновых рецепторов >250 (H-score), n (%) Estrogen receptor expression >250 (H-score), n (%) | 17 (56,6) | 16 (53,3) |
| Вид гормонотерапии, n (%): Type of hormone therapy, n (%): | | |
| селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов selective estrogen receptor modulators | 19 (63,3) | 19 (63,3) |
| ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors | 11 (36,7) | 11 (36,7) |
| Объем операции, n (%): Volume of surgery, n (%): | | |
| радикальная мастэктомия radical mastectomy | — | 2 (6,67) |
| мастэктомия + биопсия сигнального лимфатического узла mastectomy + sentinel lymph node biopsy | — | 19 (63,3) |
| радикальная секторальная резекция radical sectorial resection | — | 1 (3,33) |
| секторальная резекция + биопсия сигнального лимфатического узла sectorial resection + sentinel lymph node biopsy | — | 8 (26,6) |

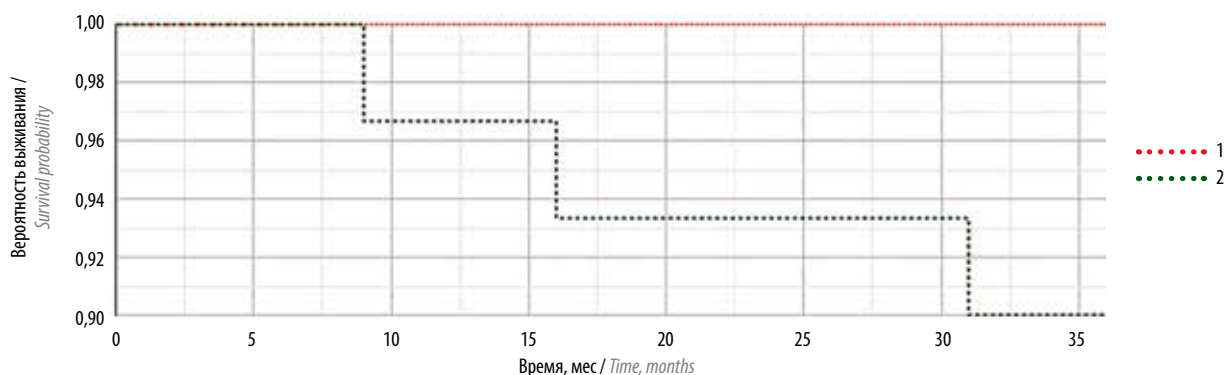


Рис. 1. Трехлетняя выживаемость без местного прогрессирования/рецидива: 1 – пациентки, получающие комплексное лечение; 2 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

Fig. 1. Three-year local relapse-free survival: 1 – patients receiving comprehensive treatment; 2 – patients receiving primary hormone therapy. 95 % confidence interval $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

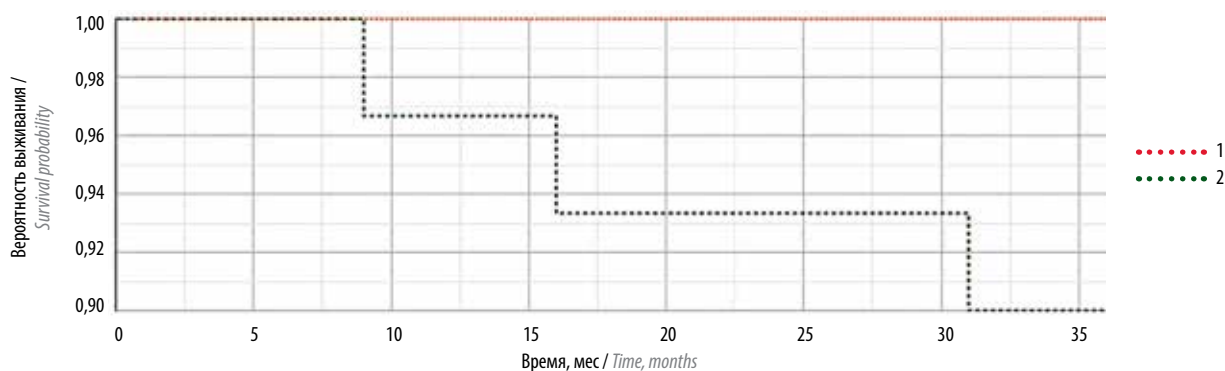


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость без отдаленного метастазирования: 1 – пациентки, получающие комплексное лечение; 2 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

Fig. 2. Three-year distant metastasis-free survival: 1 – patients receiving comprehensive treatment; 2 – patients receiving primary hormone therapy. 95 % confidence interval $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

В контрольной группе также зафиксировано прогрессирование заболевания в 3 (10 %) случаях, но оно было связано с появлением отдаленных метастазов в костях. При этом время до прогрессирования составило 9 мес, 1 год 4 мес, 2 года 7 мес. В исследуемой группе, напротив, случаев с появлением отдаленных метастазов за данный период не наблюдалось. Показатель 3-летней выживаемости без отдаленного метастазирования составил 90 и 100 % соответственно (рис. 2).

Таким образом, формально не было получено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в показателях выживаемости между группами больных с консервативным и комплексным лечением, включая выживаемость без прогрессирования (рис. 3). Однако была обнаружена определенная закономерность между видом проводимого лечения и характером прогрессирования: при использовании только системного лечения в виде первичной ГТ были выявлены только случаи с местным ростом опухолевого узла, тогда как при проведении комплексного лечения (операция + ГТ) у па-

циентов были зафиксированы случаи с появлением отдаленных метастазов. Аналогичные результаты по локальному контролю при использовании первичной ГТ находят отражение в литературе. Ввиду небольшого наблюдения (3 года) и числа больных с развитием прогрессирования заболевания медиана времени до прогрессирования не установлена.

Если же говорить о показателях, которые потенциально могут повлиять на результаты лечения, то их можно разделить на 3 категории: связанные с характеристиками пациенток (возраст, наличие серьезной сопутствующей патологии), опухолевые параметры (поражение аксиллярных лимфатических узлов, размеры опухолевого узла, уровни экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, Ki-67, степень гистологической злокачественности) и вид используемой ГТ. На данный момент нами были рассмотрены только опухолевые параметры и вид ГТ. Было отмечено, что у всех пациенток с возникшим прогрессированием в качестве ГТ использовался тамоксифен, что подтверждается данными литературы, которые описывают

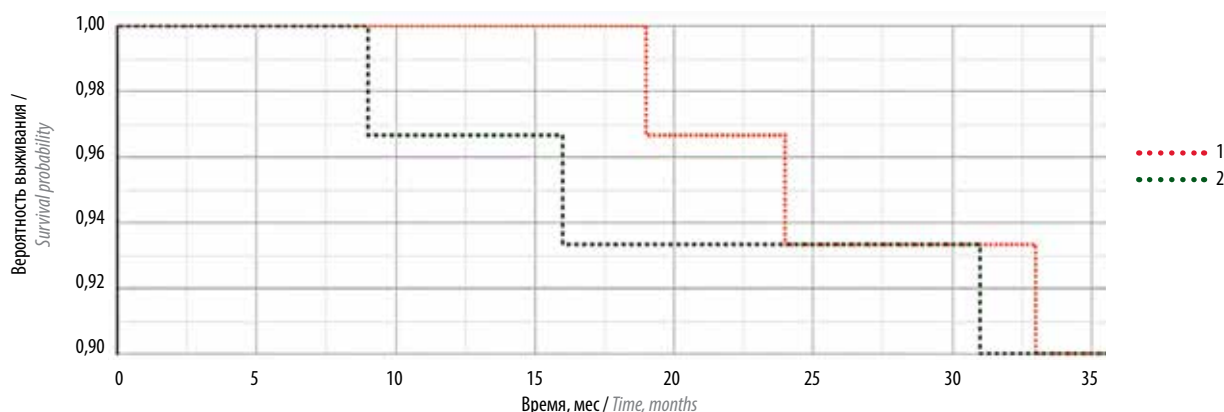


Рис. 3. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования: 1 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию; 2 – пациентки, получающие комплексное лечение. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3.8415)$, $p = 0.971613$

Fig. 3. Three-year progression-free survival: 1 – patients receiving primary hormone therapy; 2 – patients receiving comprehensive treatment. 95 % confidence interval $(-\infty; 3.8415)$, $p = 0.971613$

меньшую его эффективность по сравнению с препаратами из группы ИА. Помимо этого, все пациентки с развитием прогрессирования имели II стадию заболевания, а соответственно, и большие размеры опухолевого узла, что также является неблагоприятным фактором по данным ряда исследований с использованием первичной ГТ. Связи между остальными параметрами и развитием прогрессирования выявлено не было.

Обсуждение

В большинстве исследований по сравнению первичной ГТ и хирургического лечения с адъювантной ГТ или без нее у пациенток с ЭР-положительным операбельным РМЖ, описанных в литературе и имевших достаточно длительные периоды наблюдения, не было продемонстрировано различий ни в общей выживаемости, ни в BCSS, несмотря на более плохой локальный контроль над заболеванием.

Применение первичной ГТ не входит в действующие стандарты лечения пациенток с гормонозависимым РМЖ, но тем не менее иногда используется в клинической практике (в основном при наличии противопоказаний к проведению стандартной терапии).

В рекомендациях Общества гериатрической онкологии (SIOG) и EUSOMA за 2012 г. сказано, что первичная ГТ может быть приемлемым методом лечения пожилых пациенток со специфическими характеристиками,

такими как ЭР-положительные опухоли, короткая ожидаемая продолжительность жизни (<2 или 3 лет) и противопоказания к проведению операции.

В нашем исследовании не было получено статистически значимых различий по показателям выживаемости (выживаемость без прогрессирования, выживаемость без метастазирования и выживаемость без развития рецидива или местного прогрессирования) между группами пациенток с применением первичной ГТ и стандартного комплексного лечения, хотя и прослеживается определенная взаимосвязь между характером прогрессирования и видом проводимого лечения. Результаты, описывающие потенциальную взаимосвязь прогрессирования и опухолевых характеристик, оказались сопоставимыми с данными литературы: в случае прогрессирования у пациенток имелись более крупные опухоли, а в качестве ГТ использовался препарат из группы СМЭР.

Выводы

В силу объективных причин, с одной стороны (сопутствующая патология), и отношения пожилых пациенток к лечению (особенно к хирургическому) – с другой, использование первичной ГТ как метода лечения гормонозависимого РМЖ у пожилых пациенток имеет право на существование в реальной клинической практике, но требует дальнейшего изучения вопроса для выделения более четких показаний к его назначению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kiderlen M., Walsh P., Bastiaannet E. et al. Treatment strategies and survival of older breast cancer patients – an international comparison between the Netherlands and Ireland. *PLoS One* 2015;10(2):e0118074. DOI: 10.1371/journal.pone.0118074.
2. Panal M., Sánchez-Mendez J., Revello R. et al. Primary hormonal therapy for elderly breast cancer patients: single institution experience. *Gynecol Obstet Invest* 2015;80(1):10–4. DOI: 10.1159/000368229.
3. Smith I., Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients. *Breast* 2015;24: S159–62. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.037.
4. Chan S., Chan P., Seah M. et al. Limiting the use of primary endocrine therapy in elderly women with breast cancer. *Ann Acad Med* 2014;43(9):469–72.
5. Pepping R., Portielje J., Water W. et al. Primary endocrine therapy in older women with breast cancer. *Curr Geriatr Rep* 2017;6(4):239–46. DOI: 10.1007/s13670-017-0223-z.
6. Umit Ugurlu M., Gulluoglu B. Impact of older age on local treatment decisions. *Breast* 2019;48S1: S57–61. DOI: 10.1016/S0960-9776(19)31125-7.
7. De Glas N., Jonker J., Bastiaannet E. et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *Brit J Surg* 2014;101(11):1397–404. DOI: 10.1002/bjs.9616.
8. Hilton J., Arnaout A., Clemons M. Primary endocrine therapy as an approach for patients with localized breast cancer deemed not to be surgical candidates. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(1):53–8. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000026.
9. Mustacchi G., Scanni A., Capasso I. et al. Update of the Phase III trial “GRETA” of surgery and tamoxifen *versus* tamoxifen alone for early breast cancer in elderly women. *Future Oncology* 2015;11(6):933–41. DOI: 10.2217/fon.14.266.
10. Johnston S., Cheung K. The role of primary endocrine therapy in older women with operable breast cancer. *Future Oncology* 2015;11(10):1555–65. DOI: 10.2217/fon.15.13

Вклад авторов

A.Г. Манихас: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
Д.С. Пасекова: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

A.G. Manikhas: development of research design, editing the article;
D.S. Pasekova: collecting and analyzing data, writing the article, reviewing the literature on the theme of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Пасекова/D.S. Pasekova: <https://orcid.org/0000-0003-1155-6808>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.