

*Материалы III Международной онкологической конференции
«Белые ночи», посвященной проблемам диагностики
и лечения рака молочной железы,
Санкт-Петербург, 21—23 июня 2006 г.*

Актуальные статьи и доклады

**ГОРМОНОТЕРАПИЯ
ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, Н.Ю. Бараш,
Е.В. Цырлина, Г.А. Дашян, А.А. Божок, К.Ш. Нургазиев, Э.Э. Топузов**
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Гормонотерапия рака молочной железы (РМЖ) применяется свыше 100 лет. В 1896 г. шотландский хирург G. Beatson [1] опубликовал статью об успешном лечебном эффекте удаления яичников у молодых больных РМЖ. В то время еще не было представления о гормонах, и величие открытия Beatson заключается в том, что он, основываясь на особенностях лактации у овец, интуитивно пришел к заключению о существовании «гуморального» контроля одного органа (молочной железы) другим (яичниками). Регресс опухоли был получен у первых трех из 10 оперированных больных РМЖ, т.е. в 30%. Уже значительно позже была определена патогенетическая роль эстрогенов в возникновении РМЖ. Последующее широкое выполнение «профилактической» овариоэктомии у больных операбельными формами РМЖ дало противоречивые результаты, что заставило многие онкологические центры вообще отказаться от этой операции, так как в большинстве случаев не наблюдалось достоверного увеличения выживаемости больных РМЖ. Попытки контролировать продукцию эстрогенов другими хирургическими (аблативными) методами (адреналэктомия [2—5], гипофизэктомия [4, 6, 7]) также не нашли широкого применения из-за ограниченности по продолжительности эффекта и высокой частоты тяжелых осложнений.

Следующим «знаковым» событием, объясняющим низкую эффективность «профилактической» овариоэктомии, явилось открытие E. Jenser [8, 9] рецепторов эстрогенов (РЭ), отвечающих за восприятие гормонального сигнала и определяющих в конечном итоге особенности роста опухоли [10].

И, наконец, важнейшей вехой в истории эндокринотерапии явилась разработка антиэстрогенов [4, 7, 11, 12], блокирующих рецепторы стероидных гормонов в клетках опухоли. Наиболее из-

вестным и широко применяемым препаратом из группы антиэстрогенов является тамоксифен. В работе представлены результаты клинических испытаний адъювантного (послеоперационного) применения тамоксифена у больных операбельными формами РМЖ, а также неоадъювантного применения этого же препарата в сравнении с ингибитором ароматазы — летрозолом (фемарой).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение эффективности адъювантного применения тамоксифена у больных ранними (операбельными) стадиями РМЖ проведено в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова в 2 этапа. Первый этап, продолжавшийся с 1985 по 1990 гг., заключался в сравнительном изучении 12-месячного лечения тамоксифеном по 20 мг ежедневно с контролем (больные РМЖ, не получавшие тамоксифен). Тамоксифен назначали в соответствии с рандомизацией. В эту часть исследования включено 883 больных РМЖ, 434 из которых получали тамоксифен, а 449 больных РМЖ таких же стадий по стратификации составили контрольную группу.

На втором этапе (1990—1996 гг.) проведено сравнительное изучение 2-летнего адъювантного применения тамоксифена по 20 мг ежедневно с 5-летним лечением в такой же дозе. В исследование вошли 550 больных. В соответствии с рандомизацией 274 больные получали тамоксифен в течение 2 лет, а 276 больных — в течение 5 лет. Больные обеих групп до начала лечения тамоксифеном подвергались адъювантной химиотерапией по схемам CMF или FAC. Схема CMF предполагает введение циклофосфида 600 мг/м², метотрексата 40 мг/м², 5-фторурацила 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед 6 курсов. Схема FAC: 5-фторурацил 600 мг/м², доксорубин 60 мг/м², циклофосамид 600 мг/м² внутривенно каждые 3 нед 6 курсов. В эти же годы 532

Таблица 1. Показатели 10-летней безрецидивной и общей выживаемости больных операбельным РМЖ, получавших адъювантное лечение тамоксифеном в течение 1 года, в сравнении с контролем (РЭ+ или РЭ- -неизвестные), все возрастные группы

Группа	Число больных	Рецидив заболевания абс.	%	Безрецидивная выживаемость абс.	%	Общая выживаемость абс.	%
Тамоксифен 1 год	434	129	29,7	305	70,2	322	74,1
Контроль	449	159	35,4	290	64,5	314	69,9

Таблица 2. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных операбельным РМЖ, получавших адъювантное лечение тамоксифеном в течение 2 и 5 лет. РЭ+/ПР+ или РЭ/РП неизвестные опухоли. Все возрастные группы

Длительность лечения тамоксифеном	Число больных	Рецидив заболевания абс.	%	Безрецидивная выживаемость абс.	%	Общая выживаемость абс.	%
5 лет	276	48	17,3*	228	82,6*	236	85,5
2 года	274	65	23,7	209	76,2	220	80,2

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с 2-летним лечением тамоксифеном.

больные РМЖ аналогичного возраста получали только адъювантную химиотерапию по указанным схемам без последующего лечения тамоксифеном. Основная группа больных (около 75%), получавших тамоксифен, имела опухоли с положительными РЭ и/или рецепторами прогестерона (РП). Определение рецепторов стероидных гормонов осуществляли биохимическим угольдекстрановым методом с радиоактивной меткой эстрадиола и/или прогестерона [13, 14] (исполнитель Е.В. Цырлина). Нижние уровни РЭ 10 фмоль/мг и РП 20 фмоль/мг считались положительными.

При проведении неоадъювантной (предоперационной) эндокринотерапии ингибитором ароматазы (летразол) в сравнении с антиэстрогенами (тамоксифен) диагноз до начала лечения подтверждался с помощью трепанобиопсии первичной опухоли аппаратом системы Bard Magnum с иглами 14—16-го калибра. Такая биопсия обеспечивала взятие опухолевого материала, достаточного для установления гистологического диагноза, определения уровня РЭ и РП.

Все этапы исследования выполнялись в рамках крупнейшего международного проекта EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), курируемого Оксфордским университетом во главе с проф. R. Peto [15].

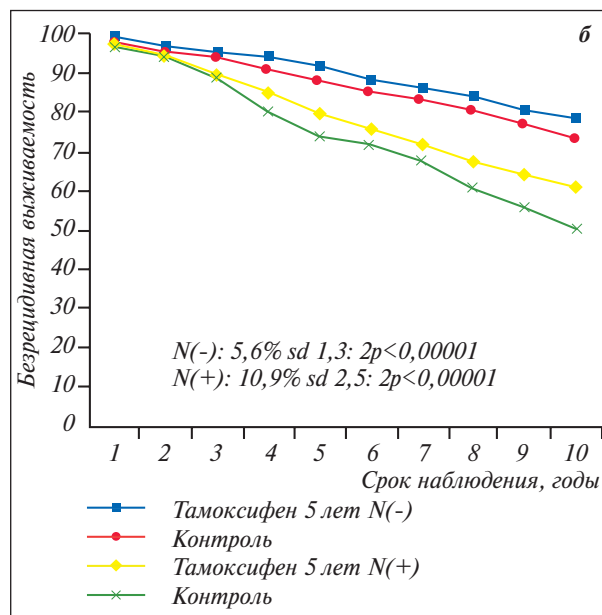
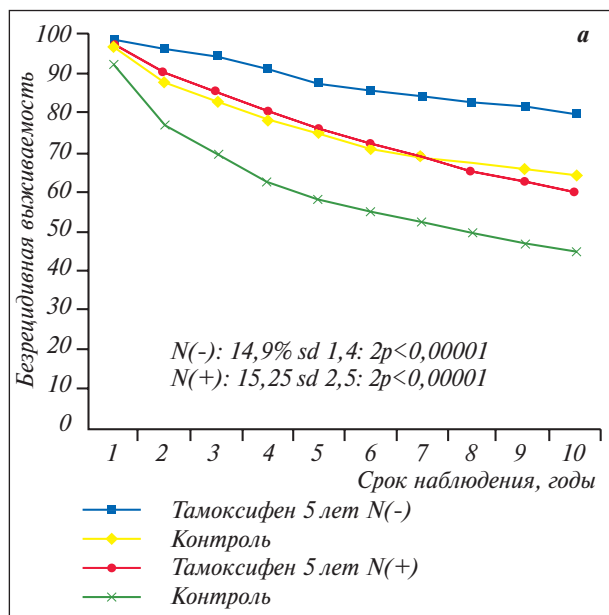
Сравнительное изучение неоадъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы (летразол) и антиэстрогенами (тамоксифен) выполнено в рамках международного кооперативного исследования BIG (Breast Intergroup) при поддержке швейцарской фармакологической компании Novartis. В исследование вошли 337 больных РМЖ с 1997 по 1999 г. [16, 17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Даже одногодичное послеоперационное лечение тамоксифеном приводило к достоверному уменьшению угрозы рецидива заболевания (включая как местно-регионарный рецидив, так и развитие отдаленных метастазов опухоли в различных органах; табл. 1). При сравнении с контрольной группой больных, подвергавшихся только хирургическому лечению, пропорциональное (относительное) сокращение рецидива равнялось 16,1%, абсолютное сокращение риска рецидива — 5,7% ($p < 0,05$). Такое уменьшение частоты возникновения отдаленных метастазов привело к увеличению как безрецидивной, так и общей выживаемости больных РМЖ, леченных тамоксифеном (на 5,7 и 4,2% соответственно, $p < 0,05$).

В табл. 2 представлены данные об эффективности более длительного (5-летнего в сравнении с 2-летним) адъювантного применения тамоксифена. Пациенты обеих групп до начала лечения тамоксифеном подверглись послеоперационной химиотерапии по схемам CMF или FAC (по 6 курсов), поэтому сравниваемые группы различаются только по длительности применения тамоксифена. При адъювантном лечении тамоксифеном в течение 5 лет относительное сокращение риска рецидива РМЖ достигало 27%, что сопровождалось пропорциональным уменьшением смертности на 26,6%. Абсолютные различия показателей 5-летней выживаемости, естественно, заметно меньше (6,4 и 5,3% соответственно; $p < 0,05$ для безрецидивной выживаемости).

Учитывая, что состояние регионарных лимфатических узлов (наличие метастазов опухоли и степень поражения) является одним из наиболее значимых прогностических критериев при РМЖ, в работе проведен анализ эффективности адъю-



Абсолютное сокращение риска рецидива (а) и смертности (б) при 5-летнем адъювантном лечении тамоксифеном (метод Каплана — Мейера)

вантного лечения тамоксифеном у больных с метастазами в лимфатических узлах (N+) или без таковых (N-). Этот раздел исследования выполнен совместно с отделом эпидемиологии и биостатистики Оксфордского университета во главе с проф. R. Peto. При этом проанализированы данные всех участников проекта EBC-TCG. Достоверное сокращение риска рецидива заболевания (14,9—15,2%) и уменьшение риска смертельного исхода (5,6—10,9%) благодаря адъювантному лечению тамоксифеном наблюдались как при самых ранних стадиях РМЖ (N-), так и при наличии регионарных метастазов (см. рисунок). Это выразилось в более высоких показателях безрецидивной и общей выживаемости у больных, получавших тамоксифен в течение 5 лет [16].

Принимая во внимание важную патогенетическую роль эстрогенов в генезе РМЖ и разные источники их продукции в различных возрастных группах [у молодых женщин — яичники, в постменопаузе — жировая ткань, мышцы, печень (путем конверсии кетостероидов в эстрогены с помощью фермента ароматазы)], представляет интерес оценить эффективность применения антиэстрогенов (тамоксифена) в репродуктивном возрасте (50 лет и моложе по стандарту Оксфордского университета) и в постменопаузе (старше 50 лет) [2, 3, 18—21].

В табл. 3 представлены данные о выживаемости больных РМЖ репродуктивного возраста, получавших наряду с адъювантной химиотерапией (CMF или FAC) лечение тамоксифеном от двух до пяти лет, в сравнении с больными, получавшими такую же адъювантную химиотерапию, но без тамоксифена. Пропорциональное сокращение риска рецидива РМЖ в группе больных, получавших тамоксифен после адъювантной химиотерапии,

достигло 21,4% (абсолютное сокращение 6,1%, $p<0,05$), однако достоверного абсолютного сокращения смертности не выявлено (3,7%, $p>0,05$), пропорциональное сокращение смертности от РМЖ составило 18%. По-видимому, вызываемая химиотерапией (схемы CMF или FAC) аменорея у 73% больных РМЖ и последующее снижение уровня эстрогенов сами по себе оказывают дополнительный лечебный эффект («химиотерапевтическая» овариэктомия по С.А. Тюляндину [22]).

У пациентов в постменопаузе отмечено как достоверное пропорциональное сокращение риска рецидива РМЖ (31,2%), так и достоверное абсолютное сокращение смертности (7,6%) среди больных, получавших после адъювантной химиотерапии тамоксифен от двух до пяти лет (табл. 4).

Положительной стороной применения тамоксифена является профилактика рака противоположной молочной железы. В нашем исследовании отмечено сокращение риска возникновения рака противоположной молочной железы на 10, 24 и 42% при одногодичном, 2-летнем и 5-летнем адъювантном лечении тамоксифеном соответственно. Более длительное применение тамоксифена сопровождается явным усилением профилактического эффекта.

Наиболее опасным побочным эффектом применения тамоксифена как слабого агониста эстрогенов считается возможное усиление пролиферативных процессов эндометрия, вплоть до развития рака эндометрия. В нашем исследовании рак эндометрия в I стадии выявлен у 2 больных, получавших тамоксифен в течение 2 лет, у 4 больных, леченных тамоксифеном в течение 5 лет, и у 1 больной, не получавшей тамоксифена. Это означает, что 1—2-летнее лечение тамоксифеном удваивает относительный риск рака эндометрия, а

Таблица 3. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных репродуктивного (<50 лет) возраста, получавших адъювантное лечение тамоксифеном от 2 до 5 лет после адъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC. РЭ+/РП+ или РЭ/РП-неизвестные опухоли

Адъювантное лечение	Число больных	Рецидив заболевания абс.	%	Безрецидивная выживаемость абс.	%	Общая выживаемость абс.	%
С тамоксифеном	249	56	22,4*	193	77,5*	207	83,1
Без тамоксифена	238	68	28,5	170	71,4	189	79,4

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без тамоксифена.

Таблица 4. Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных постменопаузального (> 50 лет) возраста, получавших адъювантное лечение тамоксифеном от 2 до 5 лет после адъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC

Адъювантное лечение	Число больных	Рецидив заболевания абс.	%	Безрецидивная выживаемость абс.	%	Общая выживаемость абс.	%
С тамоксифеном	301	57	18,9*	244	81,0*	249	82,7
Без тамоксифена	294	81	27,5	213	72,4	221	75,1

5-летнее лечение увеличивает риск возникновения рака эндометрия в 4 раза. Однако величина этого риска почти в 30 раз уступает положительному эффекту тамоксифена в снижении вероятности рецидива РМЖ и главное — в снижении смертности больных РМЖ.

С 1997 по 1999 г. швейцарской компанией Novartis при участии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова было проведено международное рандомизированное исследование с целью сравнить противоопухолевую активность летрозолола (фемары) и тамоксифена у женщин в постменопаузе с первичным РМЖ [16, 17]. В исследование включены 337 больных РМЖ с рецепторположительными опухолями (РЭ+/РП+), часть из которых после рандомизации получали фемару по 2,5 мг ежедневно или тамоксифен по 20 мг ежедневно в течение 4 мес. При первичном отборе ни один из пациентов не включался в исследование, если он считался кандидатом для выполнения органосохраняющих операций. 14% больных до начала лечения были отнесены к неоперабельным. Динамическая клиническая оценка (пальпация) считалась основной при сравнении эффективности исследуемых препаратов. Вторым по значению критерием ответа опухоли на лечение считались результаты маммографии и ультразвукового исследования молочных желез. Доля больных, которым стало возможным выполнение органосохраняющих операций после проведенной неoadъювантной гормонотерапии, являлась косвенной оценкой эффективности лечения.

Клиническая оценка эффективности лечения показала, что объективный ответ опухоли (полный или частичный регресс) оказался статистически достоверно выше в группе больных,

получавших летрозолол, по сравнению с пациентами, получавшими тамоксифен (55% против 36%, $p=0,001$). При динамической маммографии соотношение этих показателей составило 34% против 16% ($p=0,001$) в пользу летрозолола, при ультразвуковом исследовании молочных желез — 35% против 25% ($p=0,042$) также в пользу летрозолола (табл. 5). Пропорция больных, которым выполнены органосохраняющие операции (45% в группе фемары и 35% в группе тамоксифена), также свидетельствует о достоверном превосходстве летрозолола (фемары) в неoadъювантном режиме гормонотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормонорецепторный статус опухоли является предсказывающим признаком чувствительности к гормонотерапии. Больные РМЖ с РЭ+/РП+-опухолями характеризуются 50—65% вероятностью ответа на гормонотерапию [2, 3, 18—21].

Значение гормональной терапии в общем комплексе лечебных мероприятий при РМЖ видно на примере применения антиэстрогена тамоксифена.

Наиболее убедительным доказательством эффективности тамоксифена в адъювантном лечении ранних стадий РМЖ являются данные Общего обзора Оксфордского университета за 1998 г., куда включены и сведения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, полученные при наблюдении почти 1000 больных РМЖ. Метаанализ информации о 37 000 больных из 55 центров показал, что 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном сокращает частоту рецидивирования на 42%, а смертность — на 25% [11, 15].

В исследованиях с 1-, 2- и 5-летним адъювантным применением тамоксифена наблюда-

лись пропорциональное сокращение рецидивирования заболевания на 21, 29 и 47% соответственно (всего 30 000 больных, наблюдавшихся 10 лет) [15] и пропорциональное сокращение смертности на 12, 17 и 26% соответственно [15]. Эти благоприятные эффекты отмечались безотносительно возраста и менопаузального статуса больных, дневной дозы тамоксифена, а также независимо от того, применялась химиотерапия в сравниваемых группах или нет. В нашей части исследования эти положительные эффекты тамоксифена не столь выражены, скорее всего, из-за меньшего числа проанализированных больных.

При многолетнем лечении тамоксифеном частота серьезных, угрожающих жизни осложнений не превышает 5%. Сейчас уже хорошо известно, что тамоксифен не может считаться чистым антиэстрогеном. Его частичный эффект как слабого агониста эстрогенов для некоторых тканей-мишеней определяет некоторые дополнительные к основному лечебному эффекту благоприятные и неблагоприятные последствия. Доказано, что применение тамоксифена может привести к снижению уровня холестерина крови и соответственно к уменьшению частоты ишемической болезни сердца [23]. У больных РМЖ в постменопаузе, длительно принимавших тамоксифен, реже развивается остеопороз [5]. Кроме того, наличие у тамоксифена свойств агониста эстрогенов связывается с увеличением риска развития рака эндометрия (относительный риск от 2 до 4) при многолетнем адъювантном лечении [24, 25]. В экспериментах с клеточными линиями РМЖ человека выявлены клоны опухолевых клеток, становящиеся зависимыми от тамоксифена, т.е. стимулирующиеся к росту этим препаратом [3, 11, 26]. Доказана возможность первичной резистентности к тамоксифену даже при рецептор-положительных РМЖ [27].

После широкого внедрения тамоксифена появилось большое число других нестероидных антиэстрогенов: торемифен, дролоксифен, идоксифен, ралоксифен [5]. Оказалось, что ни один из них не имеет существенных преимуществ перед тамоксифеном в плане основного противоопухолевого эффекта. Как и тамоксифен, они являются частичными агонистами эстрогенов, а их антиэстрогенный эффект и активность не проявляются в полной мере именно из-за пусть и слабого, но эстрогеноподобного стимулирующего эффекта. Препараты такого типа относятся к селективным модуляторам рецепторов эстрогенов (SERM).

Таблица 5. Сравнительная эффективность (%) летрозоло и тамоксифена в неадъювантной терапии

Критерий оценки эффекта гормонотерапии	Летрозол (n=154)	Тамоксифен (n=170)	p
Клиническая оценка (пальпация):			
- объективный ответ	55	36	<0,001
- полный регресс	10	4	
- частичный регресс	45	32	
Ультразвуковая оценка:			
- объективный ответ	35	25	0,042
- полный регресс	3	1	
- частичный регресс	32	24	
Маммографическая оценка			
- объективный ответ	34	16	<0,001
- полный регресс	4	0	
- частичный регресс	30	16	
Доля больных, которым выполнены органосохраняющие операции	45	35	0,022

В противоположность нестероидным антиэстрогенам (агонистам эстрогенов) «чистый» стероидный антиэстроген фазлодекс (ICI 182,780) полностью лишает РЭ способности как активировать, так и ингибировать транскрипцию [28]. Множественные изменения в функции РЭ вследствие воздействия ICI 182,780 приводят в конечном итоге к блокаде действия эстрогенов. Вследствие разрегуляции РЭ транскрипция РЭ-регулирующих генов также оказывается подавленной. В эксперименте на опухолях молочной железы у крыс показано, что связывающая способность ICI 182,780 по отношению к РЭ приблизительно в 100 раз выше, чем у тамоксифена [28].

А. Howell и соавт. [29] провели клиническое исследование фазлодекса (II фаза), в котором препарат назначался ежемесячно в дозе 100 и 250 мг внутримышечно у больных с распространенным РМЖ, находящихся в постменопаузе, резистентных к тамоксифену. У 37% больных наблюдался частичный ответ на лечение, а у 32% — стабилизация заболевания на протяжении 6 мес. Работа продемонстрировала отсутствие перекрестной резистентности между тамоксифеном и фазлодексом. При ежемесячном введении препарата не отмечалось серьезных осложнений, не наблюдалось приливов, вагинальной сухости, изменения либидо, массы тела и отрицательных эффектов на обмен липидов. Однако пока нет опыта адъювантного применения фазлодекса.

Применение агониста лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) Золадекса вместо хирургической овариоэктомии или облучения таза оказалось предпочтительным для овариальной супрессии у больных РМЖ в пременопаузе благодаря меньшей травматичности и обратимости воздействия [6]. Проведенный EORTC метаанализ испытаний ЛГРГ-аналогов у больных метастатическим РМЖ в пременопаузе показал,

что сочетание тамоксифена с ЛГРГ-аналогом превосходит по показателям выживаемости монотерапию любым из названных препаратов [3, 6].

Нестероидные ингибиторы (анастрозол и летрозол) и стероидный агент (экземестан) в настоящее время исследуются в клинических испытаниях адъювантного лечения РМЖ [25, 26, 30–32]. Ингибиторы ароматазы сравниваются напрямую с тамоксифеном как первоначальное адъювантное лечение, а также в «последовательных» режимах после 2–3-летнего адъювантного лечения тамоксифеном

против одного тамоксифена (испытания Международной группы по РМЖ). В исследовании АТАС показано, что у больных, получавших анастрозол (аримидекс), больше выживаемость ($p=0,01$) и меньше частота контралатерального РМЖ [33]. Однако сроки наблюдения больных в исследовании АТАС (около 3 лет) не дают основания сделать окончательные выводы. Поэтому тамоксифен остается «золотым стандартом» адъювантного 5-летнего лечения РЭ+/РП+-опухолей молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104–7.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. С.-Пб., Грифон; 1997.
3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). 2001.
4. Jordan V.C. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11:197–209.
5. Jordan V.C. Origins of antiestrogens. In: *Estrogens and Antiestrogens: Basic and Clinical Aspect*. Lindsay R., Dempster D.W., Jordan V.C. (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven; 1997. 11:9–20.
6. Jonat W. Zoladex TM (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal node-positive breast cancer: first efficacy results from ZEBRA Study. *Eur J Cancer* 2000;36 (Suppl 5):67(S 132).
7. Lerner L.J., Holthaus F.J., Thompson C.R. A nonsteroidal estrogen antagonist 1-p-2 diethylaminoethoxyphenyl -1-phenyl 2-p- methoxyphenylethanol. *Endocrinology* 1958;63:215–318.
8. Jensen E.V., Jacobson H.I. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Norm Res* 1962;18:387–414.
9. Jensen E.V., Block G.E., Smith S. et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy, in Hall TC (ed): *Prediction of response in cancer therapy*. Monogr Natl Cancer Inst 1971;34:55–70.
10. Estrogen receptors in human breast cancer. McGuire W.L., Carbone P.P., Vollmer E.P. (eds.). New York, Raven Press; 1975.
11. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. С.-Пб., Наука; 2000.
12. Lerner L.J., Jordan V.C. Development of antiestrogens and their use in breast cancer: Eighth Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1990;50:4177–89.
13. Бассалык Л.С., Пашинцева Л.П. Биохимические методы в диагностике злокачественных опухолей. Л., 1986. с. 147–8.
14. Бассалык Л.С. (ред.) Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. М., Медицина; 1997.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–67.
16. Eiermann W., Mauriac L., Semiglazov V. et al. Neo-adjuvant treatment of: postmenopausal breast cancer patients and impact on breast conserving surgery: A double blind randomized study comparing letrozole to tamoxifen. The Letrozole Neo-adjuvant Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 11):16–7.
17. Paepke S., Apffelstaedt I., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole (FEMARA): a randomized multicenter study versus tamoxifen. *Proc. EBCC-II. Brussels*, 2000. p. 179.
18. Возный Э.К. Гормонотерапия рака молочной железы. М., 1999.
19. Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы. В кн.: *Новое в терапии рака молочной железы*. Под ред. Переводчиковой Н.И. 1998. с. 67–76.
20. Гарин А.М. Принципы и возможности современной эндокринотерапии опухолей. М., 2000.
21. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа ATLAS ответит на этот вопрос. *Вопр онкол* 1998;(4):373–7.
22. Тюляндин С.А. Значение включения функции яичников у больных операбельным раком молочной железы с сохраненной менструальной функцией. М., 2001.
23. Mustacchi G., Milani S., Pluchinotta A. et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2197–200.
24. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J. et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Breast Dis* 2000;11:213.
25. Mamounas E. Anti-aromatase agents after adjuvant tamoxifen: rationale and clinical implications. *Clin Breast Cancer* 2000;1(Suppl):22–7.
26. Santen R., Yue W., Naftolin F. et al. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(2):235–43.
27. Lykkesfeldt A. Mechanisms of tamoxifen resistance in the treatment of advanced breast cancer. *Acta Oncol* 1996;35:9–14.
28. Cole M.P., Jones C.T.A., Todd I.D.H. A new antiestrogenic agent in late breast cancer: A preliminary appraisal of ICI 46,474. *Br J Cancer* 1971;25:270–5.
29. Howell A., DeFriend D., Robertson J. et al. Response to specific anti-estrogen (ICI 182,780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995;345:29–30.
30. Lønning P. Exemestane in breast cancer; current status and future directions. *Clin Breast Cancer* 2000;1 (Suppl):28–33.
31. Miller W., Dixon M. Anti-aromatase agent: preclinical data and neoadjuvant therapy. *Clin Breast Cancer* 2000;1 (Suppl):9–14.
32. Miller W., Santen R. Aromatase inhibition and breast cancer. *N Y*, 2001.
33. Baum M. Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(2):231–4.
34. Robertson J.F., Ellis I.O., Elston C.W. et al. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 1992;28:908–10.