

РМЖ показала более высокую эффективность и безопасность, чем паклитаксел или режим CMF в той же популяции. Низкая частота нейтропении, алопеции, пероральный режим дозирования ра-

дикально меняют традиционные представления о химиотерапии. Уникальные свойства кселоды делают ее идеальным препаратом для комбинированных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Возможности применения кселоды (капецитабина) в лечении диссеминированного рака молочной железы, резистентного к антрациклиновым антибиотикам и таксотеру (доцетакселу) // Вопросы клинической онкологии. — 2002. — Т.4. — № 4.
2. Пашенко Н.В., Семенов Н.Н., Личиницер М.Р. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности // Фарматека. — №12 (63).
3. Bajetta E., Procopio G., Celio L. et al. Safety and Efficacy of Two Different Doses of Capecitabine in the Treatment of Advanced Breast Cancer in Older Women // J. Clin. Oncol. — 2005. — Feb 14.
4. Bangemann N. et al. Capecitabine combined with trastuzumab in the therapy of intensively pretreated HER2-over-expressing metastatic breast cancer (MBC) // Ann Oncol. — 2000; 11 (suppl. 4):143 (abstract 653 p).
5. Batista N., Perez-Manga G., Constenla M. et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer // Brit. J. of Cancer. — 2004;90(9):1740—1746.
6. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 485—493.
7. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // Cancer. — 2001. — Vol. 92. — P.1759—1768.
8. Gradishar W.J., Meza L.A., Amin B. et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study // J. Clin. Oncol. — 2004; 22(12):2321—2327.
9. O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 1247—1254.
10. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase II trial results // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 2812—2823.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Личиницер, В.П. Летягин, А.Д. Зикиряходжаев, К.В. Максимов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Появление новой генерации ингибиторов ароматазы, направленных на подавление основного пути продукции эстрогенов у женщин в менопаузе при раке молочной железы (РМЖ), предопределило возможное преимущество этого класса соединений над «золотым» стандартом гормонотерапии антиэстрогеном тамоксифеном. Анастрозол (Аримидекс™, фармацевтическая компания «АстраЗенка») относится к новому поколению высокоселективных нестероидных ингибиторов ароматазы.

Обратимся к актуальной сегодня проблеме — гормонотерапии раннего РМЖ и рассмотрим место анастрозола в адьювантном и неoadьювантном лечении опухолей этой локализации.

После получения положительных результатов терапии при распространенных формах заболевания было начато изучение эффективности ингибиторов ароматазы в адьювантной терапии. Данный класс препаратов использовался в качестве альтернативы тамоксифену или в комбинации с ним, осуществлялся также перевод больных на терапию анастрозолом после нескольких лет лечения тамоксифеном или после проведения стандартного 5-летнего курса лечения тамоксифеном в адьювантном режиме.

В исследовании АТАС (двойное слепое, рандомизированное сравнительное исследование по применению аримидекса и тамоксифена как монотера-

пии или в комбинации) было включено 9 366 женщин в постменопаузе с локальным РМЖ. В рамках запланированного 5-летнего исследования пациентки были рандомизированы на 3 группы: 1-я — анастрозол по 1 мг/сут per os + плацебо; 2-я — тамоксифен по 20 мг/сут per os + плацебо; 3-я — анастрозол по 1 мг/сут + тамоксифен по 20 мг/сут. Рандомизация могла осуществляться и в период продолжения лучевой терапии.

Главной целью исследования была оценка эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ, а также безопасности и переносимости лечения в сравниваемых группах при медиане наблюдения 68 мес. Данный временной промежуток превышает запланированный ранее 5-летний период терапии, и в настоящее время лишь 8% пациентов продолжают получать лечение.

Анастрозол чаще, чем тамоксифен, приводил к значительному росту выживаемости без признаков заболевания (соответственно 575 и 651 событий; соотношение риска — 0,87; 95% доверительный интервал — ДИ 0,78—0,97; $p=0,01$) и увеличению срока до развития рецидива (402 и 498; 0,79; 0,70—0,90; $p=0,0005$). Более выраженное повышение уровня выживаемости без признаков заболевания (0,83; 0,73—0,94; $p=0,005$) и увеличение периода до развития ре-

цидива (0,74; 0,64—0,87; $p=0,0002$) наблюдались в подгруппе с гормоночувствительной (HR+) опухолью (см. рисунок). Что касается сроков до развития рецидива, то анастрозол обеспечивал снижение риска на 26% по сравнению с тамоксифеном в дополнение к снижению риска на 47% по сравнению с плацебо, обусловленному адъювантной терапией тамоксифеном в течение 5 лет [3]. Значительных различий в эффекте по подгруппам не выявлено; соотношение риска оказалось значительно ниже при применении анастрозола (за исключением пациенток с опухолями HR+ и при неизвестном гормональном статусе).

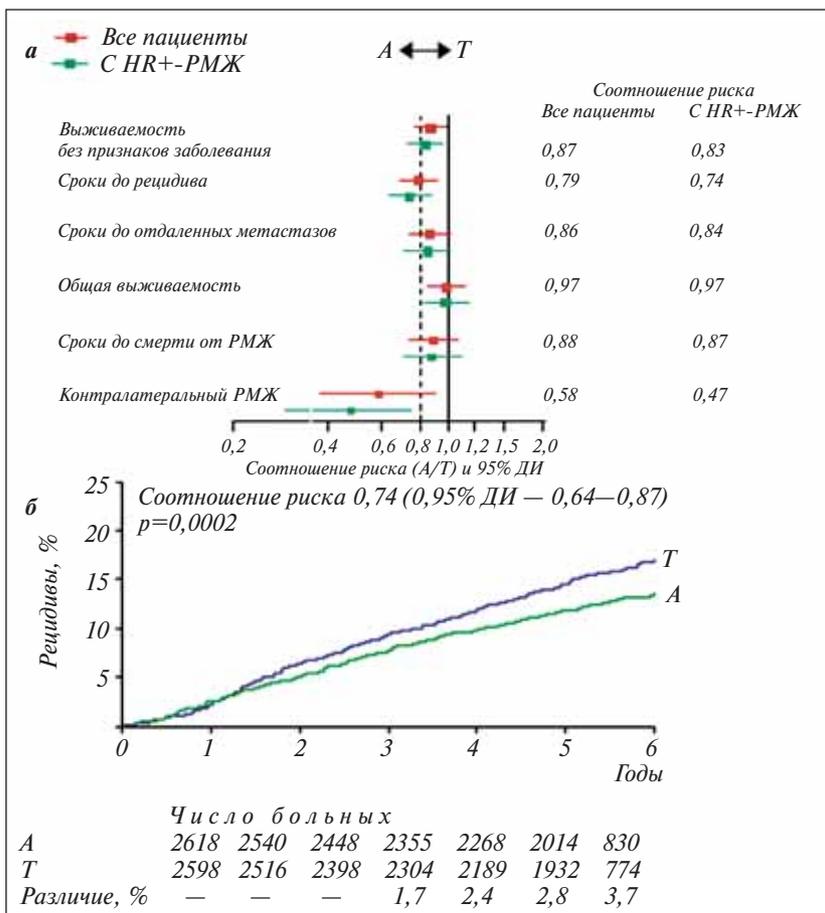
Отмечено увеличение различий в частоте развития рецидивов даже после завершения 5-летнего курса терапии, что свидетельствует о наличии у анастрозола, как и у тамоксифена, пролонгированного эффекта.

Преимущество анастрозола отмечалось во все временные промежутки через 1 год от начала терапии. Особенно высоким уровнем риска был в течение 1—3 лет в группе тамоксифена и значительно ниже — в группе анастрозола. В целом при применении анастрозола отмечено значительное преимущество в сроках до развития рецидива (324 события по сравнению с 375; соотношение риска 0,86; 95% ДИ 0,74—0,99; $p=0,04$), а также в подгруппе с опухолью HR+ (0,84; 0,70—1,00; $p=0,06$).

Частота развития контралатерального РМЖ оказалась значительно ниже в группе анастрозола, чем при применении тамоксифена (35 по сравнению с 59; снижение на 42%; 95% ДИ 12—62; $p=0,01$) и у пациентов с опухолью HR+ (53%; 25—71; $p=0,001$). Известно, что тамоксифен способствует снижению частоты развития контралатерального РМЖ у пациентов с опухолью HR+ на 50% по сравнению с плацебо [3]; результаты, полученные в исследовании АТАС, свидетельствуют о том, что анастрозол позволяет предотвращать до 70—80% таких рецидивов.

Всего за весь срок исследования умерла 831 пациентка: 500 (60%) — после рецидива и 331 (40%) — без признаков рецидива вследствие не связанных с основным заболеванием причин. В целом общая выживаемость оказалась одинаковой в группе тамоксифена и анастрозола (соотношение риска 0,97; 95% ДИ 0,85—1,12; $p=0,7$). Уровень смертности от РМЖ в группе анастрозола понизился (статистически недостоверно) на 12% (0,88; 0,74—1,05; $p=0,2$). Однако

с учетом относительно хорошего прогноза у пациентов, включенных в данное исследование (у 5 695, что составило 61%, — отсутствие поражения лимфатических узлов и у 5 959, что составило 64%, — диаметр опухоли менее 2 см), ожидать значительных различий в общем уровне выживаемости было бы преждевременно. Так, в предшествующих исследованиях по адъювантной терапии тамоксифеном значительные преимущества в общей выживаемости по сравнению



Критерии оценки эффективности анастрозола (A) и тамоксифена (T) у обследованных в целом и при HR+-РМЖ (а), а также сроки до развития рецидива в подгруппе с HR+-РМЖ (б)

с плацебо были отмечены через 7 лет. Значительное снижение частоты рецидивов и отдаленных метастазов в группе анастрозола — залог достоверного снижения в будущем смертности от РМЖ.

Поскольку почти все пациенты уже закончили 5-летний курс терапии, данные о безопасности и переносимости применявшихся препаратов можно считать окончательными. Частота отказа от терапии вследствие побочных эффектов оказалась значительно ниже в группе анастрозола (344, 11,1%), чем при применении тамоксифена (442; 14,3%; $p=0,0002$), как и развития тяжелых побочных эффектов (соответственно 146; 4,7% и 271; 9,0%; $p<0,0001$).

Применение анастрозола способствовало значительному снижению частоты рака эндометрия,

тромбоэмболических осложнений, нарушений мозгового кровообращения, маточных кровотечений, приливов, выделений из влагалища по сравнению с группой тамоксифена (табл. 1). Переломов и артралгий было меньше в группе тамоксифена. Частота переломов в целом на 1000 пациентов в год в группе анастрозола составила 22,6, в группе тамоксифена — 15,6 (соотношение риска 1,44; 95% ДИ 1,21—1,68; $p < 0,0001$), при этом переломы бедра встречались относительно редко, без различий по частоте между группами (см. табл. 1). Соотношение риска для всех приведенных

(по сравнению с продолжением применения тамоксифена), говорят в пользу такого перехода. Таким образом полученные на сегодняшний день данные указывают, что не следует проводить полный 5-летний курс лечения тамоксифеном перед переходом на ингибиторы ароматазы. Кроме того, более высокая частота рецидивов (особенно в течение 1—3 лет), побочных эффектов и отказа от терапии в группе тамоксифена, еще раз доказывает, что наиболее эффективный и безопасный метод терапии нужно назначать на возможно более ранних этапах лечения.

Таблица 1. Побочные эффекты, наблюдавшиеся на фоне терапии или в течение 14 дней после ее отмены

Побочный эффект	Анастрозол (n=3092)		Тамоксифен (n=3094)		Соотношение риска побочных эффектов А/Т (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	
Приливы	1104	35,7	1264	40,9	0,80 (0,73—0,89)
Тошнота и рвота	393	12,7	384	12,4	1,03 (0,88—1,19)
Усталость/утомляемость	575	18,6	544	17,6	1,07 (0,94—1,22)
Нарушение настроения	597	19,3	554	17,9	1,10 (0,97—1,25)
Артралгия	1100	35,6	911	29,4	1,32 (1,19—1,47)
Маточное кровотечение	167	5,4	317	10,2	0,50 (0,41—0,61)
Выделения из влагалища	109	3,5	408	13,2	0,24 (0,19—0,30)
Рак эндометрия*	5	0,2	17	0,8	0,29 (0,11—0,80)
Переломы в любое время до рецидива бедра позвоночника запястья	340	11,0	237	7,7	1,49 (1,25—1,77)
	37	1,2	31	1,0	1,20 (0,74—1,93)
	45	1,5	27	0,9	1,68 (1,04—2,71)
	72	2,3	63	2,0	1,15 (0,81—1,61)
Более 1 перелома в разных местах	220	7,1	142	4,6	1,59 (1,28—1,98)
Ишемические сердечно-сосудистые	127	4,1	104	3,4	1,23 (0,95—1,60)
Ишемические НМК	62	2,0	88	2,8	0,70 (0,50—0,97)
Венозная тромбоэмболия	87	2,8	140	4,5	0,61 (0,47—0,80)
Тромбоз глубоких вен	48	1,6	74	2,4	0,64 (0,45—0,93)
Катаракта	182	5,9	213	6,9	0,85 (0,69—1,04)

Примечание. * Для анастрозола n=2229, для тамоксифена 2236 (за исключением пациентов с гистерэктомией до начала терапии); зафиксировано в любое время.

побочных эффектов не отличалось от предшествующих данных, т.е. профиль безопасности анастрозола оставался постоянным на протяжении всех 5 лет терапии. Новых побочных эффектов не выявлено.

Проведенный по результатам исследования АТАС анализ подтвердил преимущества (эффективность и переносимость) анастрозола в качестве инициальной адъювантной терапии у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ. Данные результаты относятся только к анастрозолу, поскольку влияние различий между отдельными ингибиторами ароматазы на их клинические параметры неизвестно.

Результаты исследований, посвященных оценке перехода на анастрозол или экземестан после 2—3-летнего курса адъювантной терапии тамоксифеном

F. Voccardo и соавт. [1] впервые предложили переводить больных, получавших адъювантную терапию тамоксифеном, на лечение ингибиторами ароматазы. В рандомизированном исследовании после 2—3-летнего лечения тамоксифеном пациенты слепым методом распределялись на 2 группы: одним назначали анастрозол (1 мг/сут), другие продолжали терапию тамоксифеном (20 мг/сут). Общая продолжительность лечения составила 5 лет. Показатель безрецидивной выживаемости был основным в определении эффективности лечения. Кроме того, оценивали бессобытийную общую выживаемость и безопасность проводимой терапии.

У всех (448 пациенток) женщин была эстрогенположительная опухоль. На момент проведения

НОВЫЕ ДАННЫЕ
по эффективности и переносимости
в терапии раннего рака молочной железы

Аримидекс

анастрозол



**... продемонстрировал
преимущество
перед тамоксифеном
в адъювантной
терапии
раннего рака
молочной железы,
как у пациентов
с только что
установленным
диагнозом, так
и у больных, уже
принимающих
тамоксифен**

Аримидекс
анастрозол 1мг



АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ



Прогресс науки – в клиническую практику

**119021 Москва, ул.Тимура Фрунзе, д.11, корп.2-5
Тел. +7 (095) 799 56 99. Факс +7 (095) 799 56 98**

анализа рецидивы заболевания были зарегистрированы у 32 (14,2%) больных, получавших тамоксифен, и у 12 (5,4%) леченных анастрозолом. При использовании тамоксифена чаще отмечались развитие вторых первичных опухолей (в 10 и 5 случаях соответственно), включая 5 случаев рака эндометрия, а также смертельных исходов, не связанных с рецидивом заболевания. За последующие 36 мес было 45 таких случаев в группе тамоксифена по сравнению с 17 — в группе анастрозола ($p=0,0002$). Продолжительность безрецидивной выживаемости и частичной безрецидивной выживаемости оказалась значительно выше в группе анастрозола, а случаев, связанных с угрозой жизни или требующих госпитализации, больше в группе тамоксифена (соответственно 33 из 150 и 28 из 203 случаев).

Из этого следует, что применение анастрозола в первые 2—3 года у больных ранним РМЖ в по-

Таблица 2. Ответ опухоли на различные виды неoadъювантной эндокринотерапии у больных РМЖ в постменопаузе (ЭР+/ПР+)

Неoadъювантная эндокринотерапия	Объективный ответ, % полный	Объективный ответ, % частичный*	Стабилизация, %	Прогрессирование, %
Аримидекс (анастрозол)	13,3	80	6,6	0
Аримидекс (анастрозол) + тамоксифен	0	42,8	57,1	14,2
Тамоксифен	10,3	48,2	37,1	3,4

Примечание. * — $p<0,05$.

стменопаузе значительно улучшает бессобытийную и безрецидивную выживаемость.

Известны также объединенные результаты исследований ABCSG-8 и ARNO 95, в которых был применен такой же подход в лечении 3224 женщин с HR+ ранним РМЖ, находившихся в постменопаузе. Больные были объединены в 2 группы: одних после 2-летней адъювантной терапии тамоксифеном (20 или 30 мг ежедневно) переводили на ингибитор ароматазы анастрозол в дозе 1 мг ($n=1618$), другие продолжали принимать тамоксифен по 20 или 30 мг ($n=1606$) в адъювантном режиме. Оценивали бессобытийную выживаемость со случаями местного и отдаленного метастазирования и частоту возникновения контралатерального РМЖ.

Медиана времени наблюдения составила 28 мес. Риск рецидива в группе анастрозола понизился на 40% по сравнению с группой тамоксифена (соответственно 67 и 110 случаев; $p=0,0009$). Бессобытийная выживаемость спустя 3 года составила 92,7% для получавших тамоксифен и 95,8% — для переведенных на анастрозол (разница — 3,1%). Оба варианта лечения переносились хорошо. В случае прогрессирования болезни рецидивы в виде отдаленных метастазов составили 62% ($n=110$). Метастазы возникли у 3% пациенток, получавших анаст-

розол, и у 5% леченных тамоксифеном, что указывает на 39% уменьшение риска метастазирования у переведенных на терапию анастрозолом. Частота контралатерального и развившегося на стороне поражения рецидивирования составила 16% ($n=28$) в группе анастрозола и 23% ($n=41$) у леченных тамоксифеном. Рецидивы также чаще отмечались при лечении тамоксифеном. Умерли 59 пациенток в группе тамоксифена и 45 — в группе анастрозола.

Общая выживаемость через 3 года была немного выше у пациенток, переведенных на анастрозол (97%), чем среди продолжавших прием тамоксифена (96%; различие не существенно; $p=0,16$).

У лечившихся анастрозолом отмечалось значительно меньше случаев тромбоза ($p=0,034$), эмболии ($p=0,064$) и развития эндометриальных злокачественных новообразований ($p=0,069$). Эти данные подтверждают целесообразность перехода

на анастрозол у пациенток, которые в течение 2 лет получали адъювантную терапию тамоксифеном.

Таким образом, данные о применении ингибиторов ароматазы, в частности анастрозола, открывают новые перспективы в улучшении качества адъювантной терапии, что и послужило основанием для изучения анастрозола в неoadъювантном режиме. Особенно это относится к тем пожилым пациенткам, которым проведение неoadъювантной химиотерапии нежелательно из-за сопутствующих заболеваний. Именно в этой ситуации применение аримидекса может явиться альтернативным лечением не только в целях уменьшения токсичности предоперационной терапии при ранних формах РМЖ, но и увеличения числа органосохраняющих операций в случаях, когда первоначально эта задача была невыполнима из-за больших размеров опухоли.

Предварительные испытания II фазы исследования по эффективности ингибиторов ароматазы III поколения у больных в период постменопаузы с высоким содержанием рецепторов эстрогенов (ЭР+) подтвердили, что применение этих препаратов может способствовать уменьшению размеров первичной опухоли [2, 4, 5].

С 1998 по 2003 г. в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова проводилось исследование, в которое было включено 87 больных РМЖ в постменопаузальном периоде (в возрасте от 55 до 74 лет) с рецепторположительными опухолями (наличие ЭР+ и/или рецепторов прогестерона — ПР+), отнесенными к категории T₂N₁M₀, T₃N₀₋₁M₀ и T₄N₀M₀. До начала лечения у всех пациенток была проведена трепанобиопсия опухоли с помощью биопсийного пистолета системы Бард-Магнум (игла калибра 14) с

дальнейшим определением гистологического типа опухоли, степени злокачественности, содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона с помощью иммуногистохимической методики. Больные были рандомизированы на 3 группы (см. схему): в 1-й пациентки получали аримидекс (анастрозол) ежедневно по 1 мг в течение 3 мес ($n=30$), во 2-й группе проводилась комбинированная эндокринотерапия аримидексом — по 1 мг и тамоксифеном — по 20 мг в течение 3 мес ($n=28$) и в 3-й больные принимали тамоксифен — по 20 мг в течение 3 мес ($n=29$). Основной целью исследования было сравнение объективного ответа опухоли на лечение (частичный или полный ее регресс), определяемого при клиническом обследовании (пальпация), рентгеномаммографии и УЗИ (до начала и после окончания неoadъювантной эндокринотерапии). Кроме того, учитывали частоту выполнения органосохраняющих операций в группах. При клинической оценке (пальпация) полный ответ опухоли на лечение наблюдался у 13,3% больных 1-й (аримидекс) и у 10,3% — 3-й группы (тамоксифен); во 2-й группе (комбинированное лечение аримидексом и тамоксифеном) полного ответа не зарегистрировано (табл. 2). Частичный ответ достоверно чаще наблюдался у леченных аримидексом (анастрозол) в отличие от получавших тамоксифен и комбинированную терапию (соответственно 80; 48 и 42%; $p=0,048$). При оценке лечебного эффекта с помощью маммографии объективный ответ (частичный или полный регресс опухоли) наблюдался у 55,5% больных 1-й, 40% — 2-й и 36% — 3-й группы ($p=0,058$). При изучении лечебного эффекта с помощью динамического УЗИ молочных желез объективный ответ зарегистрирован соответственно у 44; 32 и 30% больных.

При патоморфологическом изучении операционных препаратов полное исчезновение инвазивных опухолевых клеток (ПСР) наблюдалось у 2 больных после лечения аримидексом, у 1 пациентки — после комбинированной терапии и у 1 — после применения тамоксифена. Частота органосохраняющих операций (сегментарная резекция + подмышечная диссекция) была выше в группе аримидекса (42% больных), чем в 2 других группах (по 30%; $p=0,056$).

Ответ на любой вид неoadъювантной эндокринотерапии оказался наиболее высоким и значимым при высоком уровне экспресс-рецепторов эстрогенов. Показано также явное уменьшение уровня ПР у пациенток, получавших только аримидекс. У 14 из 30 больных 1-й группы (т.е. в 46,6% случаев) после лечения ПР не определялись. Средний их уровень до лечения аримидексом достигал 106 фмоль/мг, а после его окончания — лишь 11,3 фмоль/мг. Экспрессия ПР эффективно подавлялась аримидексом, но не тамоксифеном.

Любой вариант эндокринотерапии переносился пациентами легко. Наиболее частым побочным эффектом были приливы — соответственно

(по группам) в 21, 24 и 25% случаев ($p>0,5$). При наблюдении за больными в течение 38 мес не отмечалось случаев смерти из-за осложнений лечения.

Результаты этого исследования четко показывают, что 3-месячное дооперационное лечение аримидексом (анастрозол) предпочтительнее и эффективнее, чем тамоксифеном или их комбинацией в неoadъювантной эндокринотерапии больных РМЖ в постменопаузе с рецепторположительными (ЭР+/ПР+) опухолями.

В настоящее время оценить полученные результаты по сравнению с таковыми при неoadъювантной химиотерапии пока не представляется возможным, так как последняя никогда не ограничивалась только группой постменопаузальных больных с опухолями ЭР+ или ПР+.

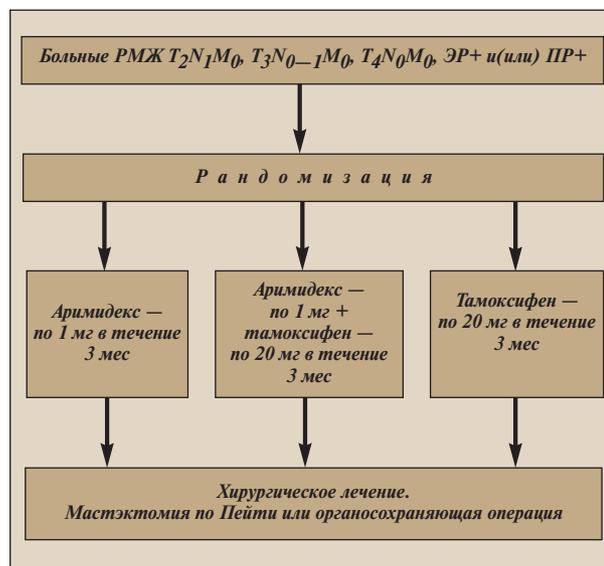


Схема. Дизайн клинических испытаний неoadъювантной эндокринотерапии

Если судить по частоте объективных ответов, то неoadъювантная химиотерапия оказывается более эффективной, чем гормонотерапия (соответственно 98 и 65%). Однако активность предоперационной химиотерапии может быть значительно ниже у женщин в постменопаузе с опухолями ЭР+ и/или ПР+, по крайней мере в отношении режима СМФ и антрациклинсодержащих схем. Поэтому частота объективного ответа (55,5%) в группе получавших аримидекс (анастрозол) представляется впечатляющей, особенно с учетом простоты и минимальной токсичности такого лечения. На этом основании можно сделать вывод, что применение ингибиторов ароматазы нового поколения может рассматриваться как реальная альтернатива химиотерапии в предоперационном лечении у женщин в период постменопаузы с рецепторположительным РМЖ.

Активное внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы расширяет возможности онкологов при лечении больных в постменопаузе как при ранних, так и поздних стадиях РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boccardo F, Rubagotti A., Amoroso D. et al. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide ver; sus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: Results of an Italian cooperative study // J. Clin. Oncol. — 2001; 19:4209;4215.
2. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials // Cancer. — 1998; 83: 1142—1152.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. — 1998; 351: 1451—1467.
4. Mouridsen H., Perez-Carrion R., Becquart D. et al. Letrozole (Femara) versus tamoxifen: Preliminary data of a first-line clinical trial in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer // Eur. J. Cancer. — 2000; 36 (S. 88, Suppl. 5). Abstract 220.
5. Therlimann B., Beretta K., Bacchi M. et al. First-line fadrozole HCL (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomized trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Res. SAKK 20/88 // Ann Oncol. — 1996; 5: 471—475.

Журнал **МАММОЛОГИЯ** будет выходить раз в квартал.

В 2006 г. планируется выпустить 4 номера журнала, которые будут рассылаться бесплатно.

Чтобы получать журнал, Вы должны заполнить анкету и выслать ее по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35. Проф. В.П.Летягину, или по электронной почте: mammolog@netoncology.ru, или по факсу: +7 (095) 324 96 64.

Фамилия	Имя	Отчество
Ученая степень, звание	Должность, стаж	Специализация (узкая специальность)
Лечебное учреждение, отделение, кафедра и др.	Коечный фонд	Заведующий отделением
Почтовый индекс, домашний адрес, телефон	Почтовый индекс, рабочий адрес, телефон	Руководитель учреждения должность, фамилия, имя, отчество
Электронный адрес	Дата заполнения	