

УДК 618.19–006.6:615.357 (476)

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПУТЕМ НЕОБРАТИМОЙ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ЭСТРОГЕНОВ ЭКЗЕМЕСТАНОМ

Н.Н. Антоненкова, ведущий научный сотрудник, к.м.н.

Отдел онкомамологии

ГУ«Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

В статье представлены предварительные результаты по оценке эффективности адъювантной эндокринотерапии, проводимой экземестаном в сравнении с тамоксифеном больным раком молочной железы. Оценены безрецидивная выживаемость, отношение рисков возврата болезни в сравниваемых группах больных. Приведен краткий литературный обзор по теме исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринотерапия, ингибиторы и инактиваторы ароматазы.

The paper presents preliminary results of the efficiency evaluation of adjuvant endocrine therapy with exemestane versus tamoxifen for breast cancer patients. Recurrence-free survival, the risk ratio for the disease relapse in the compared groups of patients were evaluated. A brief review of the literature concerning the subject of the study is provided.

Key words: breast cancer, endocrinotherapy, inhibitors and inactivators of aromatase.

Введение

В Республике Беларусь в течение последнего десятилетия количество ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ) увеличилось в 1,2 раза.

К числу важнейших факторов, предрасполагающих к возникновению и развитию опухолей молочной железы, относятся определяемые герминативные мутантные гены BRCA1 и BRCA2 (Breast Cancer Associated Gene), возраст – старше 50 лет, наличие в анамнезе заболеваний молочной железы, задержка менопаузы и повышенный индекс массы тела, а также нарушения эндокринного баланса. Последняя причина является главной и приводит к развитию патогенетических механизмов возникновения злокачественной опухоли молочной железы и опухолевой прогрессии [1].

Основными факторами роста опухоли и метастазов у больных РМЖ являются эстрогены, синтезируемые в яичниках, частично в надпочечниках, а также в жировой, костной, мышечной тканях.

Биосинтез этих гормонов у женщин в период менопаузы происходит следующим образом: из прегненолона под воздействием фермента 20, 22-лиазы образуется 17 α -гидроксипрегненолон, затем синтезируется так называемый промежуточный продукт, из которого в последующем при участии фермента 17, 20-лиазы получается дегидроэпиандростерон. Последний конвертируется в андростендион, затем переходя в тестостерон. В результате действия фермента ароматазы из андростендиона образуется эстрон, а из тестостерона – эстрадиол. Эстрогены – эстрон и эстрадиол – при условии гормоночувствительности опухоли поддерживают ее рост и развитие. Ключевым ферментом в образовании конечных продуктов – женских половых гор-

монов – путем превращения длинного ряда стероидных соединений является ароматаза (эстрогенсинтетаза). Данный фермент принадлежит к группе ферментов цитохрома P-450 и является необходимым для различных стадий биосинтеза надпочечниковых гормонов: альдостерона, кортизола, андрогенов. Ароматаза определяется как в самой опухоли молочной железы, так и в периферических тканях: мышечной, жировой, в печени [3].

Энзим-эстрогенсинтетаза представляется фармакологической мишенью действия ингибиторов и инактиваторов ароматазы – препаратов, используемых для эндокринотерапии больных РМЖ. Механизм их действия состоит в ингибировании либо инактивации нескольких ферментов цитохрома P-450, включая и ароматазу. Ингибиторы ароматазы являются также конкурентными лекарственными средствами, т.к. способны только временно блокировать активный сайт фермента ароматазы. К ароматазным ингибирующим агентам относятся аминоглютетимид (мамомит), ворозол, фадрозол, анастрозол (аримидекс), летрозол (фемара). Инактиваторы ароматазы, или так называемые суицидные препараты, необратимо блокируют эстрогенсинтетазу. Эти лекарства – лентарон, форместан, экземестан (аромазин) – имеют исключительно стероидную структуру и по строению очень близки к андрогенам. Ингибирование или инактивация ароматазы приводят к тому, что подавляется стероидогенез в надпочечниках, в том числе угнетается синтез эстрогенов, в результате рост злокачественной опухоли молочной железы приостанавливается, а затем опухоль и (или) метастазы начинают регрессировать.

Ингибиторы ароматазы применяются в медицине в течение последних 20 лет. Первым в клиническую практику вошел аминоглютетимид и вна-

чале использовался в качестве противосудорожного средства, но позднее начал применяться в эндокринотерапии РМЖ. В настоящее время данное лекарственное средство практически не используется при лечении этой формы рака, т.к., являясь неселективным ароматазным ингибитором, вызывает у пациенток большое количество побочных эффектов (снижение артериального давления, различные аллергические реакции, нарушение функции щитовидной железы, угнетение кроветворения), но самым главным его недостатком является способность блокировать образование глюко- и минералокортикоидов в надпочечниках, вследствие чего, наряду с приемом мамомита, необходима гормонозаместительная терапия глюкокортикоидами. Такое действие препарата объясняется тем, что аминоклотиетимид блокирует ароматизацию фенольного кольца биологической субъединицы в процессе конверсии андрогенов в эстрогены; препарат конкурентно связывается с цитохромом Р-450. В фазе гидроксирования гормонов коры надпочечников в условиях нормальной ее функции уменьшение продукции кортикостероидов, обусловленное действием мамомита, корректируется реактивным повышением секреции адренкортикотропного гормона, однако в дальнейшем синтез глюко- и минералокортикоидов прекращается.

В последние годы наиболее изучены и используются в клинической практике в основном 2 препарата из группы ароматазных ингибирующих агентов: анастрозол и летрозол. Эти лекарственные средства являются селективными, и поэтому, действуют избирательно на ароматазу, не приводят к угнетению функции надпочечников.

Применение фемары в дозе 0,5 или 2,5 мг в сутки угнетает реакцию ароматизации более чем на 80% у женщин в постменопаузе с распространенными формами РМЖ. При этом не происходит значимых изменений сывороточных уровней альдостерона, тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, кортизола, 17 α -гидроксипрогестерона, андростендиона, лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов.

Летрозол превосходит антиэстрогенный препарат тамоксифен в качестве препарата первой линии терапии распространенного РМЖ больных менопаузального периода. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование показало, что у больных, лечившихся летрозолом, в сравнении с пациентками, принимавшими тамоксифен, вероятность прогрессирования заболевания оказалась значительно ниже. При этом установлено, что в группе больных, которым назначали фемару, выживаемость оказалась значительно выше, чем в группе тамоксифена: через 1 год (83% против 75%) и через 2 года (62% против 57%) [6].

Изучалась возможность применения фемары в качестве продленной адъювантной гормонотерапии после приема тамоксифена продолжительностью 4,5-6 лет. В течение 3-х лет лечения фемарой после тамоксифена актуальная выживаемость

без признаков прогрессирования заболевания составила 93% в сравнении с 87% в группе плацебо. Снижение риска рецидива при этом составило 43% [9, 10].

Наряду с фемарой широко используется в клинической практике аримидекс. Установлено, что в дозах 0,5; 1; 3,5 и 10 мг анастрозол приводит к быстрому снижению уровня эстрадиола в течение первых 24 часов до концентрации 3,6 ммоль/л. Оптимальной дозой является 1 мг препарата в день. При этом аримидекс поддерживает постоянное и стойкое снижение уровня эстрадиола на максимально низких значениях. Кроме того, было показано (J. Geisleretal), что данное лекарственное средство вызывает выраженное снижение уровня эстрогенов непосредственно в опухоли молочной железы. Так, в течение 3-х месяцев терапии аримидексом уровень эстрона снижается на 83,3%, эстрон сульфата – на 73,4%. Доказано, что во время лечения анастрозолом последний не влияет на концентрацию альдостерона и кортизола [2, 5].

Проведен ряд исследований, предполагающих сравнительную оценку эффективности анастрозола и мегестрол ацетата у больных диссеминированными формами РМЖ. Анализу подвергнуты результаты терапии у 764 женщин, больных РМЖ, резистентным к тамоксифену. При этом у части пациенток прогрессирование процесса зарегистрировано после адъювантной антиэстрогенотерапии, у другой категории отмечено окончание ремиссии после гормонотерапии тамоксифеном при распространенном опухолевом процессе. При оценке данных по выживаемости оказалось, что в группе, принимавшей аримидекс в стандартной дозе – 1 мг, медиана общей выживаемости составила 26,7 месяца, а при приеме прогестина – 22,5 месяцев, что на 4,2 месяца меньше в сравнении с первой группой; 2-летняя выживаемость в группе аримидекса составила 56%, а в группе мегестрола – 46% [7, 12].

Значительные перспективы в эндокринотерапии больных РМЖ, на наш взгляд, открывает использование препаратов, относящихся к группе инактиваторов ароматазы. Это – форместан (лентарон) и экземестан (аромазин). Последний наиболее изучен и используется при метастатическом РМЖ [13]. Этот препарат имеет стероидную структуру (рис. 1) и очень близок по строению к андрогенам (рис. 2).

Аромазин селективно взаимодействует с ферментом ароматазой – комплексом, состоящим из гемопротейна (СУР-450 аром) энзимной системы

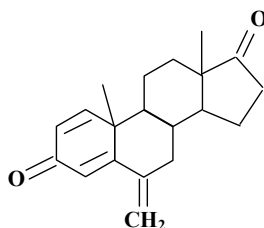


Рис. 1. Экземестан

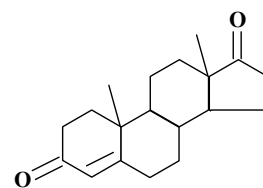


Рис. 2. Андростендион

цитохрома Р-450 и флавопротеина (никотинамидаденина динуклеотид фосфата СУР-редуктазы). В результате прекращается превращение андрогенов в эстрогены. Такая биохимическая реакция необратима. В отличие от ингибиторов ароматазы с обратимым механизмом действия, аромазин не может быть вытеснен из соединений андрогенами.

Таким образом, полное подавление активности ароматазы в периферических тканях и в самой опухоли и, тем самым, уменьшение выработки эстрогенов посредством применения экземестана является рациональным подходом к лечению гормонозависимого РМЖ у женщин в менопаузе.

Инактиватор ароматазы экземестан может быть эффективен (27%) даже после применения во второй линии терапии после фемары и аримидекса, а также после мамомита (8,1%).

Экземестан сравнивали с мегейсом (мегестрола ацетатом) – прогестагеном. В исследование вошли 769 больных распространенным РМЖ в менопаузе с прогрессированием опухолевого процесса после терапии антиэстрогенами. Результаты этого многоцентрового контролируемого исследования подтвердили высокую клиническую эффективность исследуемого препарата. Было доказано, что аромазин превзошел мегестрола ацетат по частоте достижения объективного эффекта (полная и частичная регрессии), составившего 15,0% и 12,4% соответственно. В результате лечения аромозином регистрировались более продолжительные ремиссии. Независимо от распространенности метастатического процесса или наличия поражения висцеральных органов в группе больных, принимавших аромазин, отмечено уменьшение относительного риска смерти на 23% в сравнении с больными, лечившимися прогестинном. У больных с метастазами в висцеральных органах (печень, легкие, яичники) зарегистрирована достоверно большая противоопухолевая активность экземестана в сравнении с мегейсом [11].

Установлено, что ежедневный прием аромазина может быть альтернативой химиотерапии при лечении гормоночувствительного РМЖ после предшествующих многочисленных видов эндокринотерапии.

На сегодняшний день нет рекомендаций по проведению адъювантной эндокринотерапии больным РМЖ с использованием ингибиторов или инактиваторов ароматазы [8].

Цель исследования – разработка высокоэффективной методики адъювантной эндокринотерапии операбельных больных РМЖ посредством необратимой блокады синтеза эстрогенов экземестаном.

Материалы и методы исследования

В ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова проведено проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности адъювантной эндокринотерапии экземестаном в сравнении с тамоксифеном. Методом простой рандомизации в исследование включены 300 операбельных боль-

ных раком молочной железы в менопаузе с положительным гормонорецепторным статусом опухоли. Первый этап лечения предполагал выполнение операции (мастэктомия; квадрантэктомия с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией; резекция) и, по показаниям, – проведение лучевой терапии.

Радиотерапевтический этап лечения: облучение молочной железы и зон регионарного метастазирования осуществлялось тормозным излучением ускорителя или на гамма-терапевтическом аппарате, а парастеральной зоны – путем чередования фотонного и электронного пучков или только электронным излучением в зависимости от глубины залегания цепочки парастеральных лимфатических узлов. При облучении молочной железы в предоперационном периоде зона опухолевого роста дополнительно облучалась электронным пучком.

Предоперационная лучевая терапия проводилась на всю молочную железу в разовой очаговой дозе (РОД) 4 Грей (Гр): 5 сеансов до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр, что эквивалентно дозе 30 Гр в режиме обычного фракционирования. Зона опухолевого роста дополнительно облучалась электронным пучком, энергия которого выбиралась в зависимости от глубины залегания опухоли до СОД 30 Гр, что эквивалентно дозе 54 Гр в режиме обычного фракционирования. После операции проводилась лучевая терапия в РОД 2 Гр до СОД 20 Гр на зоны регионарного метастазирования.

Если было показано проведение лучевой терапии только в послеоперационном периоде, то она проводилась в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на регионарные зоны.

После выполнения органосохраняющей операции молочная железа облучалась до СОД 50 Гр с дополнительной электронотерапией ложа опухоли 16 Гр.

После получения результатов иммуногистохимических исследований гормонорецепторного статуса опухоли методом простой рандомизации формировались две группы больных: первой – в адъювантном режиме назначался тамоксифен по 20 мг ежедневно, второй – экземестан по 25 мг ежедневно.

Лекарственные средства пациентки получали амбулаторно в институте онкологии и по месту жительства.

Возраст больных I группы: от 49 до 84 лет, среднее значение – 67,9 лет. Возраст больных II группы: от 46 до 85 лет, среднее значение – 66,5 лет. Статистически значимых различий по возрасту между группами больных не зарегистрировано. Возрастная составляющая в обеих группах соответствует нормальному закону распределения ($p=0,21$ – в первой группе; $p=0,17$ – во второй группе, критерий Шапиро-Уилка). Второе условие применимости параметрического критерия Стьюдента – генеральных дисперсий – также выполняет-

ся, $p > 0,05$, критерий Фишера. Сравнение распределений в группах по возрасту: $p = 0,12$ (критерий Стьюдента).

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	I: тамоксифен	II: аромазин
1	47	37
2а	54	55
2б	21	24
3а	4	2
3б	24	32
Итого	150	150

По стадии заболевания, статистически значимых различий нет ($p = 0,52$).

В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование удаленных опухолей. Определялись степень дифференцировки опухоли и характер поражения метастатических лимфатических узлов. В группе тамоксифена у 21 (14%) больной установлена первая (g1) степень гистологической дифференцировки, у 93 (62%) больных – вторая (g2) степень дифференцировки, у 36 (24%) пациенток – третья (g3). В группе аромазина g1 – у 16 (10,7%) больных, g2 – у 93 (62%) больных, g3 – у 41 (27,3%) больной.

Статистически значимых различий между группами больных, включенных в исследование по признаку «степень дифференцировки опухоли» нет ($p = 0,61$, критерий χ^2 с поправкой Йетса).

У 72 (48%) больных, получавших с адъювантной целью тамоксифен, зарегистрирован правосторонний тип расположения опухоли; у 78 (52%) пациенток – опухоль располагалась в левой молочной железе.

У 84 (56%) больных, лечившихся аромозином, опухоль располагалась справа, у 66 (44%) больных – слева.

По данному признаку группы также сопоставимы: $p = 0,20$, χ^2 .

Одним из важных в прогностическом плане признаков является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В наше исследование включены больные со следующими характеристиками лимфатических узлов (рис. 3).

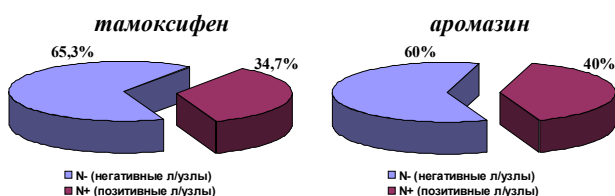


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

В группе тамоксифена позитивные лимфатические узлы диагностированы у 52 (34,7%) больных, негативные – у 98 (65,3%) больных. В группе аромазина – позитивные л/узлы были у 60 (40%) больных, негативные – у 90 (60%) больных. Статистически значимых различий между группами по этому признаку также нет ($p = 0,40$, χ^2).

Таким образом, исследуемые группы пациентов сопоставимы по основным критериям: возрасту, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, поражению регионарного лимфатического аппарата.

Результаты

Медианы наблюдения за больными составили: 29,8 и 32,6 мес. соответственно ($p > 0,05$).

За время наблюдения у больных исследуемых групп начали регистрироваться признаки возврата болезни. У пациенток, принимавших с адъювантной целью тамоксифен, прогрессирование опухолевого процесса отмечено в 25 (16,7%) случаях.

В таблице 2 представлены данные о характере метастазов и рецидивов, развившихся у больных I группы.

Таблица 2. Характеристика метастазов у больных, развившихся на фоне адъювантной терапии тамоксифеном

Вид метастазов	Абс. число	%
Висцеральные	9	36
Мягкотканые	12	48
Костные	1	4
Мягкотканые, висцеральные	1	4
Висцеральные, костные	2	8
Итого	25	100

Таким образом, у подавляющего числа больных развились мягкотканые метастазы и рецидивы, а также поражение висцеральных органов. Сочетание костных и висцеральных метастазов зарегистрировано только у 2-х пациенток.

У больных, принимавших с адъювантной целью аромазин, прогрессирование наступило только у 12 (8%) пациенток. В таблице 3 представлены данные о характере метастазов и рецидивов, развившихся у больных II группы.

Таблица 3. Характеристика метастазов у больных, развившихся на фоне адъювантной терапии аромозином

Вид метастазов	Абс. число	%
Висцеральные	4	33,3
Мягкотканые	2	16,7
Костные	1	8,3
Костные, мягкотканые	2	16,7
Мягкотканые, висцеральные	2	16,7
Висцеральные, костные	1	8,3
Итого	12	100

У подавляющего числа пациенток диагностированы висцеральные метастазы. Только у 2-х больных развились местные рецидивы в области послеоперационного рубца.

Таким образом, стероидный инактиватор ароматазы – экземестан – позволяет статистически значимо ($p = 0,035$) снизить количество отдаленных метастазов и местных рецидивов у операбельных больных раком молочной железы: 12 (8%) из 150 и 25 (16,7%) из 150.

Свободная от болезни выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера. Для сравнения выживаемости в группах больных, которым проводились два вида адъювантной эндокринотерапии, использовался логарифмический ранговый тест. Учитывались данные только о тех больных, которым лечение в течение всего периода наблюдения проводилось по первоначально назначенной схеме.

В группе больных, получавших с адъювантной целью тамоксифен, 14 пациенткам препарат был отменен ввиду развития серьезных неблагоприятных явлений, обусловленных его действием. В группе аромазина ни у одной больной препарат не был отменен в связи с побочными эффектами.

В таблице 4 представлены данные по безрецидивной выживаемости больных сравниваемых групп.

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость больных

Группа	Кол-во	Выживаемость (%), +/- (%)					
		1 год		2 года		3 года	
Тамоксифен	136	94,1	2,0	87,2	2,9	75,6	4,3
Аромазин	150	96,7	1,5	93,9	2,0	86,5	3,1

В результате сравнения групп больных установлено, что 3-летняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в группе экземе-стана статистически значимо ($p=0,012$) выше, чем в группе тамоксифена.

Графическое изображение данных по выживаемости больных раком молочной железы представлено на рис. 4.

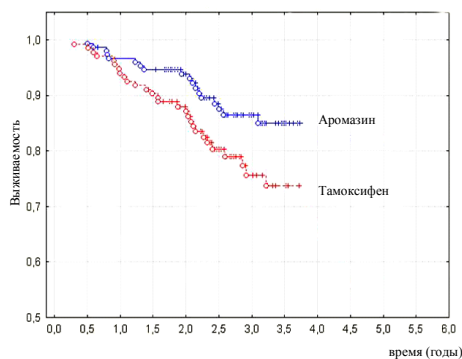


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы при проведении адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и экземе-станом (по Каплан-Майеру)

Нами также изучены относительные риски возврата болезни при проведении антиэстрогенотерапии тамоксифеном и блокаде синтеза эстрогенов экземе-станом.

Относительный риск прогрессирования заболевания в 2,5 раза больше оказался в группе больных, принимавших с адъювантной целью тамоксифен (табл. 5).

Таблица 5. Относительный риск прогрессирования

Относительный риск	95% доверительный интервал	p
2,48	1,25-4,94	0,010

Относительный риск развития местных рецидивов оказался выше также в группе тамоксифена (табл. 6).

Таблица 6. Относительный риск местных рецидивов

Относительный риск	95% доверительный интервал	p
5,96	1,31-27,2	0,021

Относительный риск возникновения отдаленных метастазов в группе аромазина сравним с таковым в группе тамоксифена (статистически значимых различий нет, табл. 7).

Таблица 7. Относительный риск возникновения отдаленных метастазов

Относительный риск	95% доверительный интервал	p
1,79	0,84-3,82	0,13

Полагаем, что в результате широкого применения новой методики в клинической практике онкологических учреждений Республики Беларусь представится возможным значительно улучшить результаты лечения больных РМЖ.

Выводы

1. Применение экземе-стана для адъювантной эндокринотерапии больных раком молочной железы позволяет статистически значимо снизить частоту возникновения рецидивов и отдаленных метастазов опухоли в сравнении с антиэстрогенотерапией тамоксифеном: 8% и 16,7% соответственно ($p=0,035$).

2. Относительный риск развития местных рецидивов в группе аромазина статистически значимо ниже, чем в группе тамоксифена ($p=0,021$).

3. Отношения рисков развития отдаленных метастазов в группах аромазина и тамоксифена статистически не значимы ($p=0,13$).

4. Относительный риск возврата болезни (отдаленных метастазов и местных рецидивов) в группе аромазина статистически значимо ниже, чем в группе тамоксифена ($p=0,021$).

5. Адъювантная эндокринотерапия экземе-станом позволяет статистически значимо увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных раком молочной железы в сравнении с антиэстрогенотерапией тамоксифеном ($p=0,01$).

Литература

- 1 Семиглазов, В.Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. – Алматы: Полиграф сервис, 2001. – 344 с.
- 2 Beat, J.K. First line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer and visceral metastases: anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen / J.K. Beat [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – 22b. – abstract 1835.
- 3 Bernstein, V. Breast cancer biology, treatment, and survival in elderly women / V. Bernstein [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – 247a. – abstract 985.
- 4 Breast cancer management. Application of evidence to patient care / J.M. Nabholz [et al.] // UK: Martin Dunitz Ltd. – 2000. – 569 p.
- 5 Buzdar, A. History and advancement of anastrozole in the treatment of breast cancer / A. Buzdar, M. Baum // London: Royal Society of Medicine Press Ltd. – 2003. – 110 p.
- 6 Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E51288) / N.E. Davidson [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5973-5982.
- 7 Dixon, J.M. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: A choice of effective treatment strategies / J.M. Dixon, N. Bundred // EJSO. – 2006. – Vol. 32. – № 2. – P. 123-125.
- 8 Dixon, J.M. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: A choice of effective treatment strategies / J.M. Dixon, N. Bundred // EJSO, J. of Cancer Surgery. – 2006. – Vol. 32. – P. 123-125.
- 9 Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1687-1717.
- 10 Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications / G. Arpino [et al.] // Breast cancer research and treatment. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. – 88. – Suppl. – Abstr. 105.
- 11 Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer / S. Jones [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – № 11. – P. 3418-3425.
- 12 Sein, hormones et antihormones: 26^{es} journées de la société française de sénéologie et de pathologie mammaire, Nancy, novembre 2004 / A. Lesur [et al.] // – DaTeBe SAS, 2004. – 459 p.
- 13 Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics / M. Lacroix [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2004. – Vol. 11. – P. 497-522.

Поступила 21.05.07