

Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы?

В.Ф. Семиглазов^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-0077-9619, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

В.С. Аполлонова¹, ORCID: 0000-0002-8196-9766

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Практически всем пациентам с эстроген-рецептор-позитивным (ER+) первичным раком молочной железы (PMЖ) рекомендуется проведение адъювантной гормонотерапии с целью подавления роста опухоли, стимулируемого эстрогенами. Пятилетняя терапия тамоксифеном снижает смертность от PMЖ на 30%, а при лечении ингибиторами ароматазы постменопаузальных женщин снижение составляет до 40%. После 5 лет терапии возможны отдаленные рецидивы, риск появления которых может быть снижен в результате увеличения продолжительности адъювантной гормонотерапии. На популяционном уровне регистрируются умеренные и иногда токсические эффекты от лечения, поэтому для современной клинической практики крайне важно выявлять пациентов, у которых риск рецидива в первые 5 лет настолько мал, что терапию на этот период можно без опасений отменить, а также тех, у кого риск рецидива достаточно высок, что служит поводом для проведения более длительного лечения. В настоящее время клиническими исследованиями представлено мало данных, касающихся второй проблемы. Последние исследования EBCTCG показали неизменное наличие риска рецидива в течение 5–20 лет у всех групп пациентов. Однако уровень риска варьирует в зависимости от размера опухоли и статуса лимфатических узлов. Степень злокачественности (G) и индекс пролиферации (Ki67), дополняющие сведения о TN-стадии, демонстрируют высокую корреляцию между собой. Только пациенты с низкой степенью злокачественности pT1N0 имеют достаточно низкую частоту отдаленного рецидивирования, что позволяет отнести их к группе очень низкого риска. Доказано, что прогностические молекулярные сигнатуры являются клинически значимыми (в дополнение клинико-патоморфологическим особенностям опухоли) для определения пациентов с крайне низким риском рецидива, которые могут безопасно избежать химиотерапии. В клинических испытаниях адъювантной гормонотерапии с длительным (до 20 лет) периодом наблюдения отмечено отсроченное (свыше 5 лет) возникновение рецидива ER+ PMЖ. Основываясь на этих наблюдениях, ряд исследователей предлагает более продолжительную (более 5-летнего стандарта) гормонотерапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, продленная адъювантная гормонотерапия, тамоксифен, супрессия овариальной функции, ингибиторы ароматазы

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Аполлонова В.С. Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы? *Медицинский совет.* 2020;(9):74–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is the extension of adjuvant hormone therapy for breast cancer justified?

Vladimir F. Semiglazov^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-0077-9619, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Vera S. Apollonova¹, ORCID: 0000-0002-8196-9766

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

In practice, all patients with ER (+) primary breast cancer should conduct adjuvant hormone therapy to suppress the growth of tumors stimulated by estrogens. Five-year tamoxifen treatment reduces breast cancer mortality for 30%, and aromatase inhibitors (for postmenopausal women) reduces it by up to 40%. After five years, long-term relapses still occurred, the risk of which can be reduced by the expansion of adjuvant hormone therapy for more than 5 years. At the population level, the treatment can show relatively moderate and sometimes toxic effects; therefore, it is extremely important for modern clinical practice to identify patients with risk of relapse within the first five years small enough for the therapy to be safely canceled for this period, as well as patients with a risk of relapse high enough to justify a longer treatment. Currently, little data is available from clinical trials regarding the second problem. Recent EBCTCG studies have consistently shown a risk of relapse within 5–20 years in all patient groups. However, the risk varies greatly depending on the size of the tumor and the status of the lymph nodes.

The tumor grade (G) and the proliferation index (Ki67), supplementing the information on the TN stage, demonstrate a high degree of correlation between each other. The only patients who have a relatively low frequency of long-term recurrence (which allows them to be assigned to a very low risk group) are patients with a low tumor grade pT1N0. Prognostic molecular signatures have

been proven to be clinically useful (in addition to clinical and morphological characteristics) in identifying patients with an extremely low risk of relapse who can safely avoid chemotherapy.

In clinical trials of adjuvant hormone therapy with a long follow-up period (up to 20 years), a delayed (over five years) recurrence of estrogen-receptor-positive (ER+) breast cancer was noted. Based on these observations, a number of researchers offer longer hormone therapy (exceeding the five-year standard).

Keywords: breast cancer, prolonged adjuvant hormone therapy, tamoxifen, ovarian function suppression, aromatase inhibitors

For citation: Semiglazov V.F., Apollonova V.S. Is the extension of adjuvant hormone therapy for breast cancer justified? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):74–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анализ крупных клинических исследований эффективности адъювантной гормонотерапии РМЖ нередко показывает позднее развитие отдаленных метастазов опухоли даже при ранних стадиях ER+ РМЖ. Рецидивы продолжают возникать позднее периода наблюдения (например, через 5–10 лет) [1, 2], особенно у пациенток с ER+ РМЖ. Более чем в 2/3 случаев смерть наступает через 5 лет после постановки диагноза, что указывает на потенциальный механизм клеточного покоя в течение продолжительного периода времени, несмотря на адъювантное лечение [3]. К рецидиву могут приводить независимые генетические и эпигенетические факторы, которых не было в первичной опухоли.

Недавний метаанализ EBCTCG показал влияние различных характеристик первичной опухоли на 20-летнюю частоту исходов РМЖ после 5 лет адъювантной гормонотерапии. В 88 проанализированных исследованиях приняли участие 62 923 женщины. У пациенток с ранним ER+ РМЖ, которым проводилась адъювантная ГТ в течение только 5 лет, отдаленные рецидивы возникали с постоянной частотой в течение, по крайней мере, еще 15 лет после окончания 5-летнего периода лечения. На протяжении этого времени исходный статус лимфоузлов и диаметр опухоли оставались исключительно сильными детерминантами для годичной частоты возникновения рецидивов.

Результаты исследований Международной группы по изучению рака молочной железы, полученные после 24 лет наблюдения, подтверждают эти данные, показывая, что у пациенток с эстроген-рецептор-позитивными опухолями сохранялся более высокий риск рецидива, включая отдаленное метастазирование (в течение 5–25 лет), что усиливает необходимость долгосрочного наблюдения для понимания причин рецидива РМЖ и подтверждения, что микрометастазы полностью ликвидированы [4]. В частности, в популяции ER-позитивных пациенток сохранялся значительный риск рецидива даже после более чем 10-летнего периода наблюдения.

ТАМОКСИФЕН В АДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Были проведены крупные рандомизированные клинические исследования для оценки роли продленной ГТ в предотвращении или отсрочке отдаленных рецидивов.

Основанием для проведения этих исследований было то обстоятельство, что при РМЖ смертность составляет примерно 5% в течение, по крайней мере, 15 лет, даже после 5 лет терапии тамоксифеном.

Исследования NSABP-B14 [5], aTtom [6] и ATLAS [7, 8] – основные проспективные исследования, оценивавшие роль продленной терапии тамоксифеном и включавшие наибольшее количество пациенток. Они имели похожий дизайн: после 5 лет лечения тамоксифеном больные были рандомизированы на дополнительный (еще 5 лет) прием тамоксифена. ГТ тамоксифеном значительно снижала частоту рецидивов РМЖ и смертность в подгруппе пациенток с ER-позитивными опухолями. Этот эффект в основном наблюдался после первого десятилетия лечения (HR 0,75, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,62–0,90). Предыдущие исследования терапии тамоксифеном в течение 5 лет показали ее преимущество даже через 10 лет после прекращения лечения [7, 8]. Таким образом, преимущество терапии тамоксифеном обусловлено остаточным эффектом первых 5 лет и одновременно дальнейшим его приемом в течение последующих 5 лет. В целом глобальный выигрыш сводится к общему снижению риска рецидива на 39% ($p < 0,0001$) и снижению риска смерти от РМЖ на 36% ($p < 0,0001$). После 10 лет последовательного лечения предполагаемый риск рецидива снижается на 30% (двусторонний $p = 0,01$), а риск смерти на 48% (двусторонний $p < 0,0001$), эффект терапии сохраняется в течение не менее 5 лет [9–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ 8-ЛЕТНЕЙ АДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ С СУПРЕССИЕЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ER+ РМЖ

Клинические исследования TEXT и SOFT показали превосходство конечных результатов у пременопаузальных женщин с гормон-рецептор-позитивным (HR+) РМЖ, получавших адъювантное лечение, включавшее экземестан + супрессия овариальной функции (OFS) или тамоксифен + OFS в сравнении с терапией одним тамоксифеном. В эти исследования была включена 4891 женщина с HR+ (HER2- РМЖ), пациентки были стратифицированы по предшествующей химиотерапии и статусу регионарных лимфоузлов.

Результаты 5-летнего наблюдения в исследованиях TEXT и SOFT были опубликованы в 2016 г. Было показано, что у женщин с высоким риском рецидива, получавших

эксеместан + OFS против тамоксифена + OFS и против одного тамоксифена, абсолютное улучшение показателей безрецидивной выживаемости достигало 10–15%. Улучшение безрецидивной выживаемости не превышало 5% в группе промежуточного риска и было минимальным у женщин с низким риском рецидива РМЖ. В 2019 г. был представлен комбинированный анализ результатов 8- и 9-летнего наблюдения в исследованиях TEXT и SOFT [1, 2].

В исследовании TEXT все женщины подвергались овариальной супрессии (OFS) с помощью агониста гонадотропин-рилизинг гормона трипторелина с начала адъювантной терапии.

После 6 месяцев приема трипторелина часть пациенток подвергалась лапароскопической овариоэктомии или облучению яичников. Терапия эксеместаном или тамоксифеном + OFS продолжалась в течение 5 лет.

Общий показатель 8-летней выживаемости без прогрессирования достигал 91,1% и ранжировался от почти 100% до 63% в зависимости от степени риска рецидива заболевания (от самого низкого до самого высокого). Пациентки из исследования TEXT, получавшие предварительно химиотерапию, характеризовались абсолютным улучшением выживаемости, равным 5,1%, при получении эксеместана + OFS против тамоксифена + OFS. Анализ типа STEEP показал улучшение в диапазоне от 1 до 15% в зависимости от степени комбинированного риска (от самого низкого до самого высокого).

Пациентки из проекта SOFT, оставшиеся пременопаузальными после химиотерапии, характеризовались абсолютным улучшением выживаемости, равным 5,2%, при лечении комбинацией эксеместан + OFS в сравнении с тамоксифеном. Эти отличия достигли 10% при оценке так называемого комбинированного риска. Среди женщин, не получавших предшествующей химиотерапии, показатель 8-летней выживаемости без прогрессирования достиг 97%, а улучшение благодаря применению эксеместана + OFS варьировало в пределах от 1 до 4% (в зависимости от градации риска).

Таким образом, пременопаузальные женщины с HR-позитивным/HER2-негативным РМЖ высокого риска по клинико-патоморфологическим характеристикам могут достичь от 10 до 15% абсолютного улучшения 8-летней безметастатической выживаемости благодаря адъювантной гормонотерапии эксеместаном + OFS в сравнении с терапией тамоксифеном + OFS или одним тамоксифеном [1, 2, 12].

У пациенток с низким риском рецидива потенциальная польза эскалации эндокринотерапии против одного тамоксифена представляется минимальной (не более 1%).

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В АДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ

В крупном рандомизированном исследовании MA.17 впервые изучался эффект расширенной адъювантной терапии летрозолом после завершения 5-летнего стандартного курса тамоксифена у женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным ранним РМЖ [13, 14].

Первый промежуточный анализ результатов исследования после наблюдения в течение 2,5 лет подтвердил, что летрозол значительно снижает риск рецидива РМЖ (42%) независимо от статуса лимфоузлов или получения предшествующей химиотерапии и значительно (до 40%) снижает риск отдаленного метастазирования. Важно, что применение летрозола в качестве расширенной адъювантной терапии показало улучшение общей выживаемости (ОВ) у женщин с позитивным статусом лимфатических узлов. Показатель смертности был снижен на 39% среди 2500 женщин с позитивным статусом лимфоузлов, участвовавших в рандомизированном исследовании. P. Goss et al. в 2013 г. обнаружили абсолютное улучшение бессобытийной выживаемости (DFS) через 4 года в подгруппе пациенток в пременопаузе, начинавших лечение в пременопаузе: 9,7% по сравнению с 3,4% у женщин, находившихся в постменопаузе с самого начала. Важно, что в данном анализе наблюдалась 100%-ная бессобытийная выживаемость в подгруппе женщин в пременопаузе с отрицательным статусом лимфоузлов при длительном применении летрозола. И наоборот, рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы NSABP B-42, представленное в 2016 г. на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, не продемонстрировало аналогичного преимущества при продолжении адъювантной ГТ после 5 лет лечения. Средний период наблюдения включенных в исследование 3923 пациенток от момента рандомизации составил 6,9 года [15–18]. Продолженная терапия летрозолом не улучшила ОВ. Тем не менее было отмечено статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) с 29%-ным снижением относительного риска рецидива РМЖ или контрлатерального рака в качестве первого события.

В исследовании III фазы DATA 1912 женщин в постменопаузе, получавших в адъювантном режиме в течение 2–3 лет тамоксифен, были распределены на группы продолженной терапии анастрозолом на 3 года и на 6 лет. В подгрупповом анализе продолженный прием анастрозола показал значимое влияние на БРВ у пациенток с ER+ и PR+, HER2-негативным РМЖ и с отрицательным статусом лимфоузлов, получавших неоадъювантную химиотерапию. В группе получавших анастрозол до 6 лет у пациенток со стадией \geq pT2, метастазированными лимфоузлами наблюдалось дальнейшее увеличение показателя 5-летней БРВ (86,0% против 75,9%, ЧСС 0,58 (0,39–0,89) $p = 0,01$). Результаты исследования DATA не поддерживают продолжение адъювантной ГТ у пациенток в постменопаузе с ранним (N0) гормон-рецептор-положительным РМЖ.

Рандомизированное исследование III фазы IDEAL сравнивало результаты продолженной гормонотерапии, проводимой в общей сложности в течение 7,5 лет и 10 лет. Больные получали 5 лет адъювантно тамоксифен (10%), ИА (30%) или тамоксифен с последующим переходом на ИА (60%). 1824 пациентки были рандомизированы на продолженную терапию летрозолом в течение 2,5 лет или 5 лет. Пятилетняя частота БРВ составила 82% у жен-

щин, получавших дополнительно 2,5 года лечения, и 83,4% у получавших дополнительно 5 лет терапии (HR = 0,92; p = 0,49). ОВ и интервал без отдаленного метастазирования не различались в обеих группах. Снижение встречаемости второго эпизода первичного РМЖ наблюдалось через 5 лет лечения (HR 0,39). Анализ в подгруппах не выявил пациенток, которые получали пользу от продолженной терапии [19].

Результаты исследования III фазы ABCSG-16 были представлены на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2017 г. С февраля 2004 г. по июнь 2010 г. под наблюдением находились 3484 женщины в постменопаузе с ER+-ранним РМЖ. Пациентки изначально получали 5 лет адьювантной ГТ и были случайным образом распределены на группы расширенной адьювантной терапии сроком на 2 года (n = 377) и 5 лет (n = 380). Около 50% всех пациенток первоначально получали тамоксифен, а остальные – ИА или любую последовательность тамоксифена и ИА. Через 10 лет после рандомизации показатели БРВ составили 71,1% для группы 2-летней терапии против 70,3% для группы 5-летней терапии (HR 0,997, 95% CI 0,86–1,15; p = 0,982). Через 10 лет после рандомизации в группе 2-летней терапии были живы 85,3% пациенток против 84,9% пациенток в группе 5-летней терапии (HR 1,007; p = 0,947). Не было никакой разницы между дополнительными 2 годами и 5 годами терапии анастрозолом с точки зрения ОВ, времени до возникновения контралатерального РМЖ и времени до второго первичного рака, являвшихся вторичными конечными точками в исследовании [20].

Опубликованные недавно результаты исследования SOLE показали, что у женщин в постменопаузе с HR-позитивным РМЖ длительное использование прерывистой терапии летрозолом не улучшало БРВ по сравнению с постоянным применением летрозола. После наблюдения в течение 60 месяцев БРВ составила 85,8% (95% ДИ 84,2–87,2) в группе с прерывистым приемом летрозола по сравнению с 87,5% (86,0–88,8) в группе непрерывного применения летрозола (HR 1,08, 95% ДИ 0,93–1,26) p = 0,31). Все зарегистрированные нежелательные явления были ожидаемы и схожи в обеих группах. Результаты исследования SOLE подтвердили безопасность и выполнимость временных прерывов в лечении у отдельных пациенток, которым они могут понадобиться из-за побочных эффектов при длительной ГТ. Преимущество длительного применения летрозола у женщин в постменопаузе, ранее получавших ИА в течение первых 5 лет, незначительно и нивелируется побочными эффектами [21]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MA.17R включало 1918 пациенток, которые получали ИА в течение 4,5–6 лет. В большинстве случаев терапии ИА предшествовала терапия тамоксифеном, и 20,7% пациенток получали только ИА. Больные были дополнительно рандомизированы в группы 5 лет приема летрозола или плацебо. После медианы наблюдения 6,3 года 5-летняя БРВ была значимо больше (95%) для пациенток, получавших летрозол, по сравнению с пациентками, полу-

чавшими плацебо (91%) [22]. 5-летняя ОВ существенно не различалась между группами (93% против 94%; p = 0,83). После исследования MA.17, показавшего, что 5-летняя терапия летрозолом улучшает БРВ после 5 лет терапии тамоксифеном, оставался вопрос: оправданно ли более длительное лечение?

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ

Первым шагом к индивидуализированной продолженной ГТ с целью предотвращения поздних метастазов является выявление женщин из группы риска и выяснение биологических аспектов. Показано, что такие клинические факторы, как увеличение размера опухоли и позитивные лимфоузлы, связаны с развитием позднего рецидива. В частности, опухоли с метастазами в лимфоузлы сохраняют достаточно высокий риск даже после 5 лет ГТ, что оправдывает продолжение ГТ. Как уже отмечалось в исследовании MA.17, наибольшая польза от расширенной терапии летрозолом была отмечена в подгруппе пациенток с метастазированными лимфоузлами. Профилирование экспрессии генов представляет собой следующий шаг к персонализированному лечению РМЖ [22].

Большинство прогностических мультигенных панелей значимо зависят от генов, связанных с прогрессированием клеточного цикла и/или пролиферацией. Неудивительно, что эти сигнатуры не смогли идентифицировать поздние события [23–25]. Например, анализ opcotype DX в исследовании transATAC не выявил позднее формирование отдаленных метастазов. Напротив, BCI оказался значимым прогностическим фактором в том же исследовании [26–29]. BCI объединяет гены, которые связаны с пролиферацией и передачей сигналов ER [30]. Хотя большое количество информации для выявления пациентов с риском развития позднего рецидива было получено с использованием геномного тестирования, никаких перспективных данных не существует, и у нас пока нет достаточной информации, чтобы оправдать использование этих тестов в рутинной практике. В настоящее время ни одно из основных международных руководств, включая руководства Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и рекомендации Международной конференции по раку молочной железы в Санкт-Галлене, не рекомендуют использовать мультигенное профилирование для прогнозирования поздних/отдаленных рецидивов [31–35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первое исследование, направленное на изучение целесообразности продленной адьювантной терапии у женщин с гормон-рецептор-позитивным РМЖ, началось почти 20 лет назад. За эти годы около 40 000 женщин были включены в рандомизированные клинические исследования, искавшие ответа на этот вопрос. К настоящему времени многие аспекты, безусловно, изучены, но

до сих пор нет точных критериев определения женщин, которым следует проводить длительную или краткосрочную терапию, и тех, которые вовсе не нуждаются в таком лечении. Как было показано ранее, есть некоторые больные с опухолями и характеристиками, в отношении которых не имеется достаточных доказательств в пользу применения пролонгированной адъювантной ГТ. Многие из них прекрасно себя чувствуют на фоне приема в течение 5 лет одного тамоксифена, и это во многих обстоятельствах может быть единственной экономически оправданной альтернативой. Существует также группа пациенток в пре- или постменопаузе, у которых наблюдаются преимущества от пролонгированной ГТ. В эту группу входят те, кто получал химиотерапию или у кого были вовлечены в процесс подмышечные лимфатические узлы (pN+), а также те, у кого были опухоли с биологическими характеристиками, повышающими риск развития рецидива и отдаленного метастазирования.

Хотя некоторые из этих клинических и биологических аспектов были доказаны в клинических исследованиях, для ряда пациенток необходимость применения расширенной ГТ для улучшения результатов остается неясной. В настоящее время исследуются новые терапевтические мишени с целью либо уничтожения пробужденных клеток,

либо обеспечения их постоянного бездействия [36–41]. В недавних клинических исследованиях III фазы сообщалось, что новые соединения, такие как циклинзависимые киназы 4/6, играют важную роль в прогрессировании клеточного цикла: их влияние приводит к блокированию клеточного цикла и улучшению результатов лечения ER-положительных подтипов РМЖ. Исходя из этого, ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб), по-видимому, являются перспективными агентами, и в настоящее время в продолжающемся исследовании III фазы PALLAS тестируется один из них – палбоциклиб в качестве 2-летней адъювантной терапии в сочетании с ГТ. Результаты этого исследования позволят судить о целесообразности дальнейшего длительного лечения пациентов с ER+ РМЖ с высоким риском рецидива. Благоприятный эффект пролонгированного лечения у пациенток с высоким риском, выявленный с помощью мультигеномного анализа, остается неподтвержденным. Необходимо продолжить исследование, чтобы подтвердить преимущество и определить необходимую продолжительность адъювантной гормонотерапии ER+ РМЖ.



Поступила / Received 12.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2020
Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы / References

- Pagani O., Prudence A., Gini F., Walley A., Giuseppe Viale G., Colleoni M. et al. ScD14 for the SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1293–1303. doi: 10.1200/JCO.18.01967.
- Pagani O., Regan M., Walley B., Fleming G., Colleoni M., Lång I. et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107–118. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
- Zhang X.H.-F., Giuliano M., Trivedi M., Schiff R., Osborne C. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(23):6389–6397. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0838.
- Colleoni M., Sun Z., Price K., Karlsson P., Forbes J., Thürlimann B. et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927–935. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504.
- Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(9):684–690. doi: 10.1093/jnci/93.9.684.
- Gray R., Rea D., Handley K., Bowden K., Perry S., Earl Ph. et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31:5–5. doi: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5.
- Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805–816. doi: 10.1016/S01406736(12)61963-1.
- Davies C., Godwin J., Gray R., Clarke M., Cutter D. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- Schiavon G., Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):206. doi: 10.1186/bcr3636.
- Stewart H., Prescott R., Forrest A. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(6):456–462. doi: 10.1093/jnci/93.6.456.
- Tormey D., Gray R., Falkson H. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(24):1828–1833. doi: 10.1093/jnci/88.24.1828.
- Kim H.A., Lee J.W., Nam S.J., Park B.W., Im S.A., Lee E.S. et al. Korean Breast Cancer Study Group. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):434–443. doi: 10.1200/JCO.19.00126.
- Goss P., Ingle J., Martino S., Robert N.J., Muss H.B., Livingston R.B. et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol.* 2013;24(2):355–361. doi: 10.1093/annonc/mds330.
- Goss P., Ingle J., Martino S., Robert N., Muss H., Piccart M. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793–1802. doi: 10.1056/NEJMoa032312.
- Mamounas E., Bandos H., Lembersky B.C., Geyer C.E., Fehrenbacher L., Graham M.L. et al. Abstract S1-05: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/NSABP B-42. *Cancer Research.* 2017;77:S1-05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S1-05.
- Kennecke H., Olivetto I., Speers C., Norris B., Chia S., Bryce C., Gelmon K. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol.* 2007;18(1):45–51. doi: 10.1093/annonc/mdl334.
- Mamounas E., Jeong J., Wickerham D., Smith R., Ganz P., Land S. et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1965–1971. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0228.
- Jakesz R., Greil R., Gnant M., Schmid M., Kwasny W., Kubista E. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845–1853. doi: 10.1093/jnci/djm246.
- Blok E., Kroep J., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Duijm-de Carpentier M., Putter H., van den Bosch J. et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006–05). *J Natl Cancer Inst.* 2017;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134.
- Jakesz R., Greil R., Gnant M., Schmid M., Kwasny W., Kubista E. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845–1853. doi: 10.1093/jnci/djm246.

21. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G. et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):127–138. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5.
22. Goss P, Ingle J, Pritchard K, Robert NJ, Muss H, Gralow J. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375:209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1604700.
23. Esserman L, Moore D, Tsing P, Chu P.W, Yau C, Ozanne E. et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(2):607–616. doi: 10.1007/s10549-011-1564-5.
24. Filipits M, Nielsen T, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakesz R. et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1298–1305. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1845.
25. Dubsy P, Brase J, Jakesz R, Rudas M, Singer C, Greil R. et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109(12):2959–2964. doi: 10.1038/bjc.2013.671.
26. Sgroi D, Carney E, Zarrella E., Steffel L., Binns S.N., Finkelstein D.M. et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1036–1042. doi: 10.1093/jnci/djt146.
27. Sestak I., Dowsett M., Zabaglo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*. 2013;105(19):1504–1511. doi: 10.1093/jnci/djt244.
28. Wolmark N., Mamounas E., Baehner F., Butler S., Tang G., Jamshidian F. et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2350–2358. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6630.
29. Sestak I. Identifying Biomarkers to Select Patients with Early Breast Cancer Suitable for Extended Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(3):146–151. doi: 10.1159/000477795.
30. Xiao-Jun M., Salunga R., Dahiya S., Wang W., Carney E., Durbecq V. et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2601–2608. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5026.
31. Curigliano G., Burstein H., Winer E., Gnani M., Dubsy P., Loibl S. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
32. Kwon J., Pansegrau G., Nourmoussavi M., Hammond G., Carey M. Costs and Benefits of Extended Endocrine Strategies for Premenopausal Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1015–1021. doi: 10.6004/jnccn.2017.0136.
33. Delea T., Karnon J., Smith R., Johnston S., Brandman J., Sung J., Gross P. Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2006;12(7):374–386. Available at: <https://www.ajmc.com/journals/issue/2006/2006-07-vol12-n7/jul06-2332p374-386?p=3>.
34. Erman A., Nugent A., Amir E., Coyte P.C. Cost-effectiveness analysis of extended adjuvant endocrine therapy in the treatment of post-menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):267–279. doi: 10.1007/s10549-014-2950-6.
35. Amir E., Seruga B., Niraula S., Carlsson L., Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299–1309. doi: 10.1093/jnci/djr242.
36. Gomis R., Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017;11(1):62–78. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.009.
37. Mc Cartney A., Di Leo A. Estimating of magnitude of clinical benefit of chemotherapy in patients with early ER positive, HER2-negative breast cancer. *The Breast*. 2019;44:S11. doi: 10.1016/S0960-9776(19)30094-3.
38. Peyman H., Volker Z., Kyvernitakis J., Bauer M., Haas G., Schmidt N., Kostev K. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: A retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):185–191. doi: 10.1007/s10549-013-2417-1.
39. Chirgwin J., Giobbie-Hurder A., Coates A., Price K., Ejlersten B., Deblod M. et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2452–2459. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8619.
40. Hershman D., Kushi L., Shao T., Buono D., Kershbaum A., Tsai W. et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120–4128. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9655.
41. Nabieva N., Kellner S., Fehm T., Häberle L., de Waal J., Rezaei M. et al. Fasching P. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol*. 2018;29(1):186–192. doi: 10.1093/annonc/mdx630.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Аполлонова Вера Сергеевна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: vsapollonova@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir F. Semiglazov, Corr. Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Reproductive System Tumors Research Department, Federal State Budgetary Institution “Petrov National Medical Cancer Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Head of the Breast Tumors Surgical Department, Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Vera S. Apollonova, Oncologist at the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution “Petrov National Medical Cancer Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: vsapollonova@mail.ru