

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, В.В. СЕМИГЛАЗОВ<sup>2</sup>, д.м.н., В.Ю. ЛИФАНОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова

# АДЪЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

## С ER+-РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Адъювантная эндокринотерапия пременопаузальных пациентов с ER+-раком молочной железы обычно заключается в получении тамоксифена в течение 5 лет. Однако в случаях высокого риска рецидива заболевания возникает необходимость в подавлении (супрессии) функции яичников как основных генераторов эстрогенов, стимулирующих рост и прогрессирование заболевания, обычно с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате наступившей медикаментозной постменопаузы становится возможным вместе с агонистами ГнРГ использовать не только тамоксифен, но и ингибиторы ароматазы, обладающие большей противоопухолевой активностью.

**Ключевые слова:** ER+-рак молочной железы, эндокринотерапия, овариальная супрессия.

V.F. SEMIGLAZOV<sup>1</sup>, MD, Prof., V.V. SEMIGLAZOV<sup>2</sup>, MD, V.Y. LIFANOVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Petrov Oncology Scientific and Research Institute of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> First Pavlov Saint-Petersburg University

Botkin State Municipal Clinic, Moscow (Ptushkin)

### ADJUVANT HORMONE THERAPY ELIGIBILITY OF PREMENOPAUSAL WOMEN WITH ER+ BREAST CANCER

Adjuvant endocrine therapy of premenopausal patients with ER+ breast cancer typically consists in administration of tamoxifen for 5 years. However, in cases of high risk of disease recurrence there is a need to suppress (inhibit) function of the ovaries as the main generators of estrogen stimulating growth and progression of the disease, typically using agonists of gonadotropin-releasing hormone. As a result of the onset of drug-induced menopause it becomes possible to use with GnRH agonists not only tamoxifen but also aromatase inhibitors with enhanced antineoplastic activity.

**Keywords:** ER+ breast cancer, endocrine therapy, ovarian suppression.

## ВВЕДЕНИЕ

Тамоксифен в течение многих десятилетий считался краеугольным камнем в лечении ER-/PR-позитивного и метастатического рака молочной железы женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузальном периоде [1]. Адъювантная терапия ингибиторами ароматазы (ИА) в течение 5 лет снижает 10-летние показатели смертности от рака молочной железы примерно на 15% по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе [2]. Таким образом, ингибиторы ароматазы (ИА) должны быть предпочтительным вариантом для пациентов постменопаузального возраста, в то время как выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии в пременопаузе по-прежнему остается спорным вопросом. Овариальная супрессия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в сочетании с ИА стала эффективным подходом, который привел к дальнейшему увеличению выживаемости у женщин в пременопаузе.

## ОВАРИАЛЬНАЯ СУПРЕССИЯ В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ ИЛИ С ТАМОКСИФЕНОМ

Ингибирование биосинтеза эстрогенов ингибиторами ароматазы (ИА) у женщин в пременопаузе может стимулировать гипоталамо-гипофизарную систему, индуцируя высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ),

развитие овариального фолликула и последующее увеличение уровня эстрадиола в плазме. Добавление аГнРГ тормозит этот эффект, но мало известно о взаимодействии между ингибиторами ароматазы и агонистами ГнРГ при одновременном введении у женщин с сохранившейся функцией яичников. Продолжаются споры по поводу методов определения резидуальной функции яичников после химиотерапии, о сроках забора проб для определения уровня гормонов и мониторингования во время лечения, а также о роли индекса массы тела (ИМТ). Следует ли рассматривать ультранизкий, но обнаруживаемый уровень эстрадиола как знак неоптимального подавления функции яичников, способного повлиять на выживаемость? Насколько чувствительны должны быть анализы определения эстрадиола и какие референсные уровни эстрадиола являются клинически значимыми? Использование неправильного анализа для измерения уровня эстрадиола может привести к ошибочным решениям в тактике лечения [11, 12].

Прием тамоксифена в течение 5 лет снижает риск рецидива рака молочной железы на треть, смертность от РМЖ – на 29% и общую смертность – на 21% [10]. Значимое увеличение абсолютной 10-летней общей выживаемости (ОВ) на 2,7% при лечении с ингибиторами ароматазы (ИА) по сравнению с тамоксифеном обосновало назначение ИА стандартом адъювантной эндокринотерапии у большинства женщин в постменопаузе.

Обратимое подавление яичников с помощью аГнРГ, возможно, предпочтительнее перманентной абляции яич-

ников посредством двусторонней овариэктомии или радиоиндуцированной абляции, поскольку консервативное лечение может быть прекращено при развитии непереносимости препаратов. Использование ингибиторов ароматазы (ИА) в пременопаузе препятствует ароматизации, происходящей как в яичниках, так и в периферических тканях. Следовательно, полное и устойчивое подавление резидуальной функции яичников не достигается путем назначения только ИА у женщин в пременопаузе, и может возникнуть необходимость добавления агонистов ГнРГ для сдерживания высвобождения гонадотропинов и последующей стимуляции яичников.

***Полное и устойчивое подавление резидуальной функции яичников не достигается путем назначения только ингибиторов ароматазы у женщин в пременопаузе, и может возникнуть необходимость в добавлении агонистов ГнРГ для сдерживания высвобождения гонадотропинов и последующей стимуляции яичников***

Исследование SOFT показало, что женщины в пременопаузе моложе 35 лет и с высоким риском рецидива рака молочной железы, которые получали сначала адъювантную химиотерапию, имели преимущество от супрессии яичников плюс тамоксифен (5-летняя бессобытийная выживаемость равнялась 78,9% против 67,7% у получавших один тамоксифен), и еще больший выигрыш наблюдался при назначении эксеместана (83,4%) в сочетании с супрессией яичников.

Овариальная супрессия в исследовании SOFT и TEXT была достигнута применением агониста ГнРГ, или двусторонней овариэктомией, или облучением яичников. 16% из этих пациентов перенесли двустороннюю овариэктомию или двустороннее радиооблучение в ходе исследования [21].

Комбинированный анализ исследований SOFT и TEXT и анализ данных только SOFT продемонстрировали улучшение 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) в группе «эксеместан плюс СФЯ» в сравнении с группой «тамоксифен плюс СФЯ». Однако это не привело к улучшению общей выживаемости.

В отличие от испытаний SOFT и TEXT, исследование ABCSG-12 не показало существенной разницы показателей бессобытийной выживаемости в группах пациентов в пременопаузе, получавших анастрозол плюс гозерелин, против пациентов, получавших тамоксифен и гозерелин после 3 лет терапии, с или без золедроновой кислоты [14]. Отсутствие улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) при комбинированном анализе SOFT и TEXT в сочетании с худшими показателями ОВ в исследовании ABCSG-12 показывает, что комбинация ингибитора ароматазы (ИА) и аГнРГ не является идеальной для лечения всех женщин в пременопаузе. Возможно, в этом задействованы генетические вариации (мутации), например, в ароматаза-кодирующих генах. Также менее благоприятный исход назначения

ингибиторов ароматазы может быть связан с увеличением побочных эффектов или с неполным ингибированием ароматазы. В исследованиях были использованы разные ИА, но это, вероятно, имеет лишь второстепенное значение, учитывая, что эффект от назначения ИА в адъювантном режиме в постменопаузе не вызывает сомнения.

Другим возможным объяснением отсутствия улучшения общей выживаемости может быть неполное подавление функции яичников аГнРГ. В исследовании TABLE (Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate) примерно у 7% из 299 получавших лейпрорелин женщин выявлялись эстрогены с пороговым значением 30 ПГ/мл [5]. Кроме того, Bellet (2016) сообщает, что за первый год терапии эксеместаном плюс агонист ГнРГ у 17% пациентов уровень эстрадиола превышал порог в 2,72 ПГ/мл (10 пмоль/Л). Многие считают, что полная овариальная супрессия достигается путем мониторинга уровня эстрадиола поочередно у женщин с начала подавления функции яичников и терапии ингибиторами ароматазы (ИА). Соответствующее лечение должно быть основано на постоянной оценке уровня гормонов, так как агонисты ГРГ могут привести к неполной овариальной супрессии у некоторых пациентов.

## ХИМИОИНДУЦИРОВАННАЯ АМЕНОРЕЯ

Некоторые схемы химиотерапевтического лечения, используемые в терапии рака молочной железы, могут привести к постоянной или временной аменорее, которая считается одним из эффектов химиотерапии [18, 23, 26].

Химиоиндуцированная аменорея (ХИА) встречается с различной частотой, в зависимости от препарата и дозировки. Например, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, являются причиной аменореи у 18–61% женщин моложе 40 лет и у 97% женщин старше 40 лет [15, 20]. Доказана корреляция между увеличением кумулятивной дозы и дозоинтенсивной терапией и риском развития аменореи [4, 17, 19, 23, 24].

***У пациентов с высокой степенью риска, моложе 35 лет, которые получили химиотерапию, рекомендуется лечение ингибиторами ароматазы плюс аГнРГ в течение 5 лет и мониторинг эндокринной функции***

До сих пор не установлена оптимальная продолжительность СФЯ с аГнРГ; однако панель экспертов Сан-Галлен в 2015 г. рекомендовала длительность лечения 5 лет [7]. Комбинированный анализ исследований SOFT/TEXT не показал разницы качества жизни среди пациентов, получавших эксеместан плюс СФЯ и тамоксифен плюс СФЯ после 2 лет лечения. Тем не менее наблюдались различия в побочных эффектах в группах «тамоксифен» и «ИА» со значительно более выраженными приливами и потливостью у пациентов, получавших тамоксифен плюс СФЯ, а также серьезные проблемы, связанные

с болью в суставах, сухостью влагалища и потерей сексуального интереса у получавших ингибиторы ароматазы плюс агонисты ГнРГ. Согласно данным о качестве жизни в исследовании SOFT, представленным Ribí и соавт., в группе «СФЯ плюс тамоксифен» против монотерапии тамоксифеном наблюдался рост эндокринных симптомов за счет усиления приливов в течение первых 24 месяцев и отсутствия сексуального интереса в течение всего периода наблюдения [25]. Подобные наблюдения были зафиксированы и ранее в небольших исследованиях.

## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

У пациентов с высокой степенью риска, моложе 35 лет, которые получили химиотерапию, рекомендуется лечение ингибиторами ароматазы (ИЛ) плюс аГнРГ в течение 5 лет и мониторинг эндокринной функции. Для женщин с РМЖ с высокой степенью риска, у которых желательна включение ингибиторов ароматазы, но не может быть достигнута адекватная овариальная супрессия, возможно переключение терапии на тамоксифен плюс аналоги ГнРГ, по крайней мере в течение 5 лет, или даже двусторонняя овариэктомия. По данным метаанализа показано, что выполнение радиоабляции яичников увеличивает выживаемость у женщин моложе 50 лет. Другие исследования сообщили об улучшении показателей выживаемости на фоне овариэктомии и тамоксифена среди женщин в пременопаузе с ранним РМЖ.

Среди пациентов старше 35 лет предпочтительна монотерапия тамоксифеном для некоторых пациентов, особенно с учетом увеличения неблагоприятных явлений комбинированного лечения. Измерение уровня эстрадиола или гонадотропина непосредственно перед ежемесячным введением аГнРГ можно использовать для оценки оптимального интервала лечения. Низкий пик ответа

(ГнРГ со значением менее 3 мМЕ/мл) может означать, что достигнута адекватная супрессия гипоталамо-гипофизарного пути.

Теоретически обнаруживаемые уровни эстрадиола или гонадотропина непосредственно перед запланированным следующим введением аГнРГ могут указывать на достаточное ингибирование или на необходимость большей супрессии овариальной функции, возможно, при другой схеме назначения аГнРГ [6, 27].

**Пременопаузальным женщинам с гормон-рецептор-положительными опухолями комбинация овариальной супрессии и тамоксифена или овариальной супрессии и ингибиторов ароматазы может рассматриваться только при высоком риске рецидива, а именно у женщин моложе 35 лет, оставшихся в пременопаузе после завершения химиотерапии, с массивным поражением лимфатических узлов**

Bellet и соавт. [5] доказывают важность уровня тестирования эстрадиола. Соответственно, рекомендуется измерение эстрадиола и ФСГ в исходном состоянии, до начала лечения агонистами ГнРГ и ингибиторами ароматазы. С учетом риска восстановления функции яичников или недостаточной супрессии также рекомендуется серийный биохимический мониторинг каждые 3–6 месяцев во время лечения, особенно для пациентов моложе 40 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ряд исследователей, специально занимающихся эпидемиологическим и молекулярно-генетическим изучени-

## ИММУНОТЕРАПИЯ – ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

30 мая состоялась пресс-конференция, приуроченная к итогам Всемирного месяца осведомленности о раке мочевого пузыря (РМП) (май) и старту Международного месяца иммунотерапии (июнь). Ведущие специалисты в области онкоурологии рассказали о новых возможностях лечения этого заболевания. Рак мочевого пузыря занимает 9-е место в структуре онкологических заболеваний в России: ежегодно в нашей стране им заболевает 16 тыс. человек, а около 6 тыс. умирают. Только 6% пациентов с метастазирующим РМП живут больше 5 лет. Одной из причин высокой летальности можно считать низкий уровень осведомленности об этом заболевании, вследствие чего пациенты долго не обращают внимания на симптомы и обращаются к врачу уже на поздних стадиях, когда вероятность излечения значительно снижается. Несмотря на то что РМП поддается химиотерапии, ее применение показано далеко не каждому пациенту.

«Долгие годы прорыва в лечении этого вида рака не было, инновационные препараты не регистрировались более 30 лет, – отметил д.м.н., профессор Б.Я. Алексеев. Несмотря на то что в целом химиотерапия при лечении РМП дает неплохие результаты, каждому второму пациенту этот вид лечения противопоказан из-за сопутствующей заболеванию почечной дисфункции». До недавнего времени как минимум половина пациентов с раком мочевого пузыря получала только паллиативную помощь.

«Именно пациенты с раком мочевого пузыря остро нуждались в появлении новых методов терапии, – подчеркнул член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор В.Б. Матвеев. – И таким методом стала иммунотерапия».

«Невидимыми для Т-лимфоцитов – основных участников иммунного ответа раковые клетки делают особый лиганд PD-L1 и его рецептор PD-1, – рассказал Б.Я. Алексеев. – Это представители так называемой системы «иммунных контрольных точек», чья задача – предотвратить нежелательный запуск аутоиммунных процессов. Если подавить этот путь, то возникает закономерный иммунный ответ на опухоль, Т-лимфоциты атакуют раковые клетки – и запускается процесс ее уничтожения. Именно так и действуют иммуноонкологические препараты». Несмотря на то что в области иммуноонкологии пока много «белых пятен» и нерешенных задач, уже очевидно, что это очень перспективный путь развития. Иммунотерапия для лечения РМП уже доступна пациентам в США, а в следующем году появится и в России.



ем рака молочной железы, фактически отрицают независимое влияние возраста на прогноз и исход заболевания. Так, доктор Петридж на страницах журнала «Клиническая онкология» (JCO, ASCO, 2016) заявляет: «Лечить молодых женщин с РМЖ следует в соответствии с биологическим (ИГХ) подтипом опухоли, а не возрастом пациента» [22]. Как всякий лозунг, звучит сильно, но не до конца соответствует исследованию, проведенному А. Петридж и колл. В частности, это исследование, включавшее 17 тыс. женщин с РМЖ, показало, что среди женщин с наиболее благоприятным люминальным А-подтипом заболевания молодые пациенты (40 лет и моложе) характеризовались в два раза более высоким риском смерти от РМЖ по сравнению с пациентами старших возрастных групп (57–60 лет). В этом и других исследованиях указывается, что у молодых пациентов чаще, чем в старших возрастных группах, встречаются наиболее агрессивные формы опухолей: трижды-негативные и позитивные фенотипы РМЖ [3, 16].

Аналогичная статистика Европы и Северной Америки свидетельствует об угрожающем нарастании агрессивных подтипов РМЖ у молодых женщин [8].

Доказано существование по крайней мере четырех биологических подтипов РМЖ, отличающихся по прогнозу и ответу на лечение. Все более углубляющиеся молекулярно-генетические исследования свидетельствуют пока только о том, что биология РМЖ у молодых пациенток уникальна, но необходимы дальнейшие поиски для характеристики этой уникальности. А на сегодня планирование лечения РМЖ по-прежнему базируется на трех фундаментальных признаках:

- 1) стадии опухоли по системе cTNM,
- 2) биологическом (ИГХ) подтипе заболевания,
- 3) возрасте пациента (репродуктивный, перименопауза, постменопауза) [1].

В соответствии с ними можно считать, что пременопаузальным женщинам с гормон-рецептор-положительными опухолями (ER+) комбинация овариальной супрессии (аГНРГ) и тамоксифена или овариальной супрессии и ингибиторов ароматазы должна рассматриваться только при высоком риске рецидива, а именно у женщин моложе 35 лет, оставшихся в пременопаузе после завершения химиотерапии, с массивным поражением лимфатических узлов [9,13,21].



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. АБВ-пресс, 2015. 501 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. 352с.
3. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *din. Cancer Res*, 2012, 18: 1341-51.
4. Bassler RL, O'Neill A, Martinelli G, et al: Multi-cycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: Results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 370-378.
5. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al: Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol*, 2015, 34(4): 1584-1593.
6. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patirnt reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: Adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol*, 2015, 32(Suppl 15): Abstr. 557.
7. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 2015, 2: 1533-1546.
8. Colleoni M, Anders C, The biology of breast cancer in young women is unique. *The Oncologist*, 2013, 15: 344-345.
9. Davidson N. Endocrine therapy for premenopausal women: type and duration. *The Breast*, 2015, 24(Suppl 1): P611.01.
10. 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: 805-816.
11. Dowsett M, Lonning PE, Davidson NE. Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1580-1583.
12. Dowsett M, Jacobs S, Aherne J et al. Clinical and endocrine effects of leuprorelin acetate in pre- and postmenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1580-1583.
13. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 436-446.
14. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifene versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the ABCG12 Trial 12. *Ann Oncol*, 2015, 26: 313-20.
15. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol*, 1990, 1: 183-188.
16. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*, 2009, 20: 1319-1329.
17. Ludwig Breast Cancer Study Group: A randomized trial of adjuvant combination chemotherapy with or without prednisone in premenopausal breast cancer patients with metastases in one to three axillary lymph nodes. *Cancer Res*, 1985, 45: 4454-4459.
18. Moor HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*, 2015, 372.
19. Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: Results of a multicentre phase III trial. *Lancet*, 2005, 366: 1935-1944.
20. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: Results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer*, 1998, 34: 632-640.
21. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371: 107-118.
22. Patridge A, Hughes M, Warner E et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3308-3314.
23. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012, 379: 432-444.
24. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al: Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: A prospective study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1045-1051.
25. Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: Patient-reported outcome in the SOFT trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1601-1610.
26. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: Impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 732: 1-8.
27. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor positive breast cancer (E-3193, INT - 0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 3948-3958.