

## ИНАКТИВАЦИЯ ЭСТРОГЕН-СИНТЕТАЗЫ АРОМАЗИНОМ С ЦЕЛЬЮ НЕОБРАТИМОЙ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ЭСТРОГЕНОВ У ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АНТОНЕНКОВА Н.Н.

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

**Резюме.** В статье представлен литературный обзор по механизму действия ингибиторов и инактиваторов ароматазы. Показана роль лекарственных средств данной фармакологической группы в лечении преимущественно метастатических форм рака молочной железы. Вместе с тем, начато изучение некоторых из них при резектабельных формах заболевания. Открытым в настоящее время остается вопрос о том, какая лечебная стратегия имеет преимущество: одновременное назначение адъювантной химиогормонотерапии, либо последовательные схемы лекарственного лечения, не ясно, нужно ли назначать ароматазные ингибирующие агенты сразу после хирургического или комбинированного лечения, либо после предшествующего лечения тамоксифеном. Не определены оптимальные сроки адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы. Актуальным остается изучение особенностей адъювантной эндокринотерапии у пациенток в состоянии менопаузы различных возрастных групп.

Представлен опыт проведения адъювантной гормонотерапии экземестаном в сравнительном аспекте с тамоксифеном в рамках проспективного рандомизированного исследования. Показано, что применение ароматазного инактиватора экземестана в сравнении с антиэстрогенотерапией позволяет статистически значимо снизить частоту возникновения рецидивов и отдаленных метастазов, а также увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных с резектабельными формами рака молочной железы.

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

**Abstract.** The paper presents a literature review of the mechanism of aromatase inhibitors and inactivators effect. The role of drugs belonging to this pharmaceutical group was demonstrated in the treatment of mainly the metastatic forms of breast cancer. At the same time, an investigation of some of them for resectable forms of the disease has been started. It is still a controversial issue, which treatment strategy is more beneficial — concurrent administration of adjuvant chemohormonotherapy or sequential regimens of drug therapy; it is not clear whether aromatase-inhibiting agents should be used immediately after surgical or combination treatment or following previous tamoxifen therapy. The optimal duration of adjuvant endocrinotherapy with aromatase inhibitors is not defined. It is still a topical problem to study the distinctions of adjuvant endocrinotherapy in menopausal patients of different age groups.

The experience is presented of adjuvant exemestane hormonotherapy versus tamoxifen therapy in a prospective randomized study. The use of exemestane, an aromatase inhibitor, versus antiestrogen therapy was demonstrated to significantly reduce the rates of recurrence and distant metastases and to improve 3-year relapse-free survival of patients with resectable breast cancer.

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

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 223053, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. 40 лет Победы, 18-47, д.тел. 505-26-56, р.тел. 202-37-61. - Антоненкова Н.Н.

У больных раком молочной железы в пременопаузе основной источник эстрогенов и прогестеронов — ткань яичников. Частично эти гормоны образуются в надпочечниках. Процесс биосинтеза эстрадиола, эстрона, прогестерона контролируется фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами аденогипофиза. Учитывая особенности гормонообразования у этой категории пациенток, основным видом эндокринного лечебного воздействия является кастрация: фармакологическая, лекарственная, лучевая с последующей лекарственной терапией антиэстрогенами, ингибиторами и инактиваторами ароматазы.

У больных раком молочной железы в период менопаузы женские половые гормоны, являющиеся факторами роста опухоли, синтезируются путем периферической ароматизации андрогенов [10]. Происходит этот процесс преимущественно в жировой, мышечной, костной тканях, частично, в надпочечниках. Фермент ароматаза — эстроген-синтетаза способствует конверсии тестостерона в эстрон, эстрадиол.

Изучены и другие пути метаболизма, например, гидроксирование и гидратация андрогенов. Возможно биологическое отщепление боковой цепи у стероидов, например  $\beta$ -ситостерина. На рис. 1 представлен синтез тестостерона из ацилированного дегидропрегненолона.

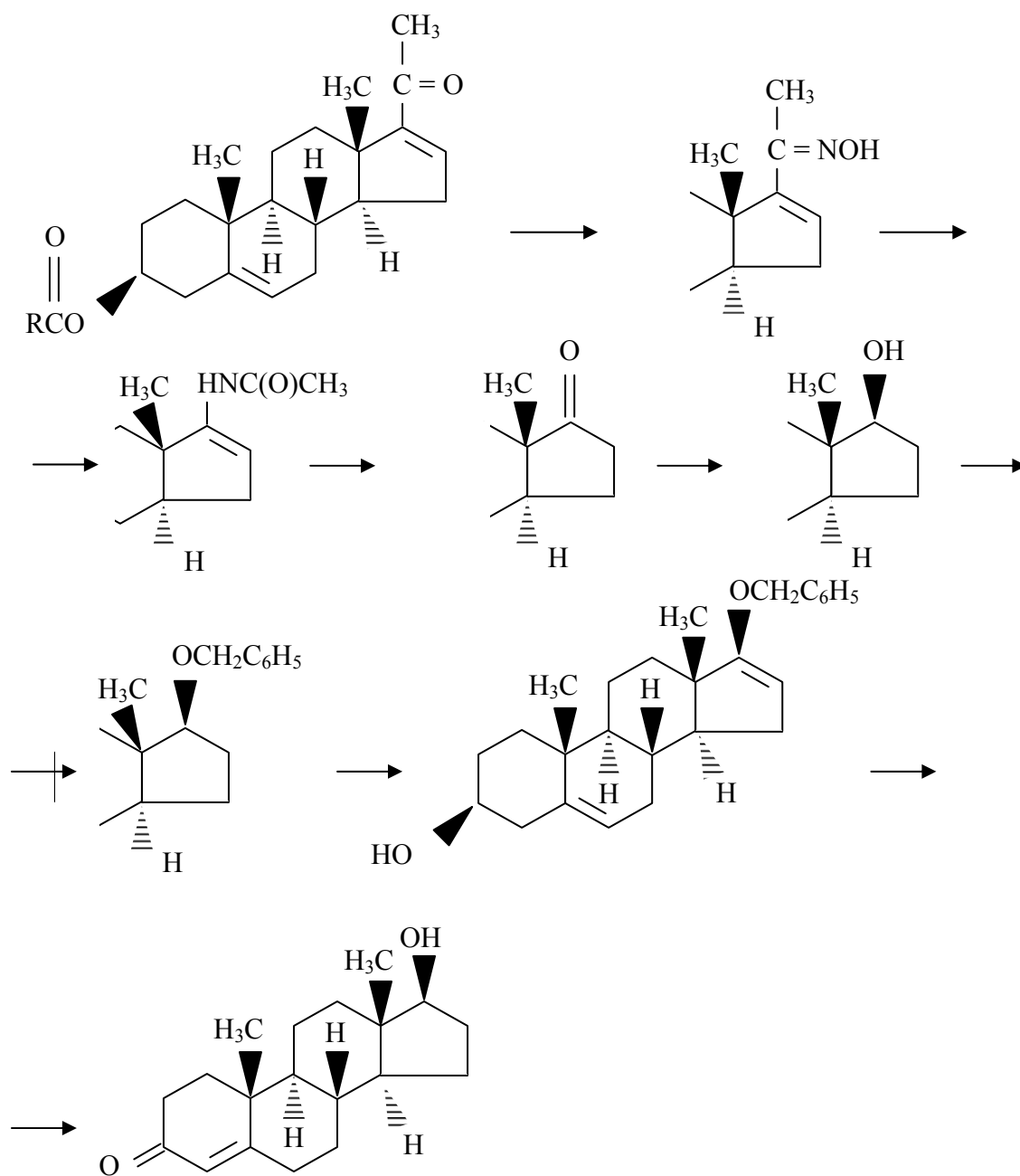


Рис. 1 Промежуточный синтез андрогенов [3].

В рамках проспективного исследования по вопросам рака и питания [4] изучались уровни дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона, эстрогена, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды у 677 женщин в постменопаузе, у которых в дальнейшем развился рак молочной железы. В группу контроля вошли 1309 здоровых женщин. Подсчитывались уровни свободных эстрадиола и тестостерона. В результате исследования установлено, что повышенные уровни как андрогенов, так и эстрогенов в сыворотке коррелировали с повышением риска развития рака молочной железы. Уровень глобулина, связывающего половые стероиды, был обратно пропорционален показателю риска. Для дегидроэпиандростендиона относительный риск составил 1,69; для андро-

стендиона — 1,94; тестостерона в связанной форме — 1,85; свободного тестостерона — 2,50. Для эстрогенов относительный риск оказался выше. Для эстрогена он составил — 2,07; эстрадиола — 2,28; свободного эстрадиола — 2,13. Учет влияния индекса массы тела или других потенциально воздействующих факторов значительно не повлиял на показатели риска возникновения рака молочной железы. Таким образом, установлено, что у женщин в менопаузе не только повышенные уровни эстрогенов в сыворотке крови, но высокие уровни андрогенов ассоциируются с увеличением риска развития злокачественных опухолей молочной железы. Предполагается, что повышенный синтез андрогенов надпочечниками приводит к увеличению риска развития рака молочной железы.

Более 90% различных фракций андрогенов синтезируются только надпочечниками, за счет которых, в основном, секретируются 17-кетостероиды, что являлось важным при обследовании пациенток с целью определения гормоночувствительности опухолей, в то время как, рецепторный статус определять не представлялось возможным. Основная масса андрогенов в женском организме находится в связанном состоянии: приблизительно 20% из них связано с альбуминами, 78% с глобулинами. Наиболее устойчивая связь обеспечивается с помощью половых стероид-связывающих глобулинов, синтез которых происходит в печени. Лишь небольшая часть тестостерона (1,6%) остается свободной и активной. Транспорт гормонов от их источников к органу-мишени происходит, как правило, в связанном белковом виде. Способность соединения у глобулинов, связывающих половые гормоны наиболее выражена по отношению к дегидротестостерону, наименьшая — к андростендиону и дегидроэпиандростерону. У женщин концентрация стероид-связывающих глобулинов в 2 раза выше, чем у мужчин, поскольку их синтез стимулируется эстрогенами.

Перспективным направлением эндокринотерапии больных РМЖ в менопаузе является использование ингибиторов и инактиваторов ароматазы.

Для лечения метастатического РМЖ в менопаузе широко используются ингибиторы ароматазы — нестероидные (обратимые) и стероидные (необратимые). Последние, вследствие производимой ими необратимой деструкции ферментного комплекса, называют также инактиваторами ароматазы.

Все нестероидные ингибиторы ароматазы связываются с цитохромом P-450 (часть фермента ароматазы), вызывая его обратимое ингибирование. Неспецифичным нестероидным ингибитором цитохрома P-450 является аминоклотетимид, который ингибирует ряд ферментов, вовлеченных в синтез стероидов в надпочечниках. Кроме того, аминоклотетимид стимулирует экспрессию различных оксидаз, имеющих смешанную функцию, в связи с чем повышается клиренс эстрогена сульфата.

Нестероидные ингибиторы ароматазы обратимо связываются с цитохромом — частью P-450 гема фермента ароматазы. В отличие от них стероидные препараты воспринимаются как искусственные субстраты и медиаторы и, необратимо связываются с активным участком пептидной части фермента, вызывая его инактивацию. Предполагается, что такими различиями в механизме действия обусловлено отсутствие перекрестной резистентности между нестероидными и стероидными ароматазными ингибиторами.

В настоящее время синтезированы стероидные фармакологические средства — форместан и экземестан, нестероидные — аминоглютетимид, летрозол, ворозол, анастрозол.

Препараты этой группы способны блокировать гемо- и флавопротеины, а также цитохром-Р-450 — никотинамиддифосфатредуктазу.

Лентарон (форместан) — ароматазный инактиватор первого поколения. Эффективность его в 60 раз превосходит таковую аминоглютетимида. По данным исследований *in vivo*, лентарон существенно снижает уровень эстрогенов в яичниках у крыс и приводит к регрессии гормонально-зависимой индуцированной опухоли молочной железы. В настоящее время доказано, что лентарон является весьма эффективным средством лечения РМЖ у тамоксифенрезистентных пациенток [7].

Экземестан — 6-метилен-андроста-1,4-диен-3,17-дион (аромазин) — специфический ароматазный инактиватор, необратимо ковалентно связывающий активную часть цитохрома Р-450 фермента ароматазы. При приеме экземестана в дозе 25 мг ежедневно в течение 8-16 недель концентрация циркулирующих женских половых гормонов в сыворотке крови составляет 97% от исходного уровня. Ароматазная активность при этом ингибируется на 97,9%. Максимальная концентрация препарата в плазме регистрируется спустя 1-2 часа после его приема, период полувыведения аромазина из организма составляет 27 часов.

Аромазин является высокоэффективным стероидным необратимым инактиватором ароматазы, назначается *per os*. Препарат вызывает зависимость от времени инактивацию ароматазы и его активность в 100 раз превышает таковую аминоглютетимида. Аромазин не взаимодействует с 5- $\alpha$ -редуктазой и десмолазой, не связывается с эстрогено-, прогестероно-, глюкокортикоидо- и минералокортикоидными рецепторами. 17-гидрометаболит экземестана обладает низкой степенью аффинности к рецепторам андрогенов.

Аромазин не влияет на изменение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, кортизола и альдостерона [1, 6]. Фармакокинетика аромазина изучалась у больных РМЖ с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности. При приеме однократной дозы 25 мг концентрация препарата в плазме в 3 раза превысила нормальный уровень. Безопасность постоянного приема аромазина при почечно-печеночной недостаточности не изучена. Европейской онкологической группой EORTC проведены клинические исследования по изучению влияния экземестана и мегестрола ацетата на изменение метаболизма при метастатическом РМЖ с нарушениями функции печени. У 20% пациенток оценены токсические реакции, проявляющиеся лимфопенией, у 89% отмечались предкритические уровни лимфопении III-IV степени, а также риск развития серьезных осложнений терапии. 40% больных либо выздоровели, либо отмечали улучшение состояния. При локализации метастазов в печени и костях редко отмечались повышенные концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. У 2,7% пациенток, получавших аромазин, и у 1,8% лечившихся мегестрол ацетатом зарегистрировано повышение уровня  $\gamma$ -

глутамил-трансферазы. Клиренс креатинина у больных с почечной недостаточностью, принимавших аромазин, был ниже на 35 мл/мин в сравнении со здоровыми лицами [7].

Анализ эффективности препарата у пациенток с висцеральными метастазами (более 50% больных) показал достоверно большую противоопухолевую активность аромазина в сравнении с мегестролом ацетатом [8, 11].

Установлено, что применение экземестана сопровождается меньшим количеством и степенью выраженности побочных эффектов. Прекращение лечения из-за побочных реакций в группе, принимавшей аромазин, составило 1,7% случаев по сравнению с 5% в группе больных, лечившихся мегестролом. Нежелательные эффекты при приеме экземестана были умеренно выраженными (лишь 4% имели третью-четвертую степени) [9].

Продемонстрирован эффект аромазина, применяемого в качестве второй линии эндокринотерапии после окончания ремиссии от тамоксифена у больных диссеминированными формами РМЖ. Результаты исследований, проведенных в США (128 больных) и Европе (136 больных), показали, что частота полных и частичных эффектов составила 28% и 23% соответственно. Объективные эффекты в течение более чем 6-ти месяцев регистрировалась в 47% и 37% случаев соответственно. Средняя продолжительность ответа в этих исследованиях была значительной — 74 и 69 недель; 66 и 59 недель.

Таким образом, одним из самых перспективных направлений в лечении метастатического РМЖ в менопаузе является использование аромазина. Активность препарата в дозе 200 мг ежедневно в качестве 3-й линии (в ряде случаев и 4-й) терапии распространенного РМЖ была оценена Thurlimann и соавторами у 80 пациенток (у 43% были висцеральные метастазы), ранее лечившихся аминоглютетимидом, тамоксифеном, другими гормоно- и/или химиопрепаратами. Общий лечебный эффект отмечен в 39% случаев. Медиана ремиссии составила 59 недель. Из-за развития побочных эффектов лечение было прекращено только у 3% пациенток [12].

Доказана эффективность экземестана при прогрессировании заболевания после тамоксифена, а так же после применения аминоглютетимида или любого нестероидного ингибитора ароматазы. Инактиватор ароматазы экземестан может быть эффективен (27%) даже после применения во второй линии терапии после фемары и аримидекса, а так же после маммомита (8,1%) [13].

Таким образом, на сегодняшний день изучена роль ароматазных ингибиторов и инактиваторов преимущественно при метастатических формах РМЖ.

Проведены исследования по возможности применения ингибирующих ароматазных агентов: фемары, аримидекса в адьювантных схемах [2, 5, 12]. Вместе с тем, остается открытым вопрос какая лечебная стратегия имеет преимущество: назначение препаратов в течение 2 лет, 5 лет или 10 лет, или необходимо их назначать после предварительного лечения тамоксифеном и в течение какого периода времени? Совсем не изучена эффективность необратимого инактиватора ароматазы экземестана в адьювантной эндокринотерапии.

Нет ответа на вопрос: какова эффективность аромазина после 2-3 лет лечения тамоксифеном без предшествующих курсов полихимиотерапии.

Актуальным является изучение особенностей адъювантной эндокринотерапии экземеостаном у пациенток в состоянии менопаузы различных возрастных групп.

Цель исследования - изучить эффективность адъювантной эндокринотерапии экземеостаном в сравнении с тамоксифеном у операбельных больных РМЖ в менопаузе.

### **Методы**

В рандомизированное проспективное исследование включено 300 больных РМЖ с резектабельным опухолевым процессом. Гормонорецепторный статус опухоли у всех больных — положительный.

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 изоеквивалентно 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 изоеквивалентно 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 оно проводилось 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.

Методом простой рандомизации формировались две группы больных: первой — в адъювантном режиме назначался тамоксифен по 20 мг ежедневно, второй — экземеостан по 25 мг ежедневно.

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 нор-

мальному закону распределения ( $\rho=0,21$  — в первой группе;  $\rho=0,17$  — во второй группе, критерий Шапиро-Уилка). Второе условие применимости параметрического критерия Стьюдента — генеральных дисперсий так же выполняется,  $\rho>0,05$ , критерий Фишера. Сравнение распределений в группах по возрасту:  $\rho=0,12$  (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	Аромазин		Тамоксифен	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
1	35	23,3	46	30,7
2	80	53,3	76	50,7
3	35	23,3	28	18,7

По стадии заболевания статистически значимых различий нет ( $\rho=0,31$ ).

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 1-ая (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 ( $\rho=0,61$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Одним из важных в прогностическом плане признаков является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В наше исследование включены больные со следующими характеристиками лимфатических узлов (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов**

MTS в л/у	Аромазин		Тамоксифен	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
Нет	89	59,3	97	64,7
Есть	61	40,7	53	35,3

В группе тамоксифена позитивные лимфатические узлы диагностированы у 53 (35,3%) больных, негативные — у 97 (64,7%) больных. В группе аромазина — позитивные л/узлы были у 61 (40,7%) больных, негативные — у 89 (59,3%) больных. Статистически значимых различий между группами по этому признаку так же нет ( $\rho=0,41$ ,  $\chi^2$ ).



Таким образом, исследуемые группы пациенток 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.

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 3 представлены данные по безрецидивной выживаемости больных сравниваемых групп.

Таблица 3

### 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-х летняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в группе экземестана статистически значимо ( $p = 0,012$ ) выше, чем в группе тамоксифена.

Графическое изображение данных по выживаемости больных раком молочной железы представлено на рис. 2.

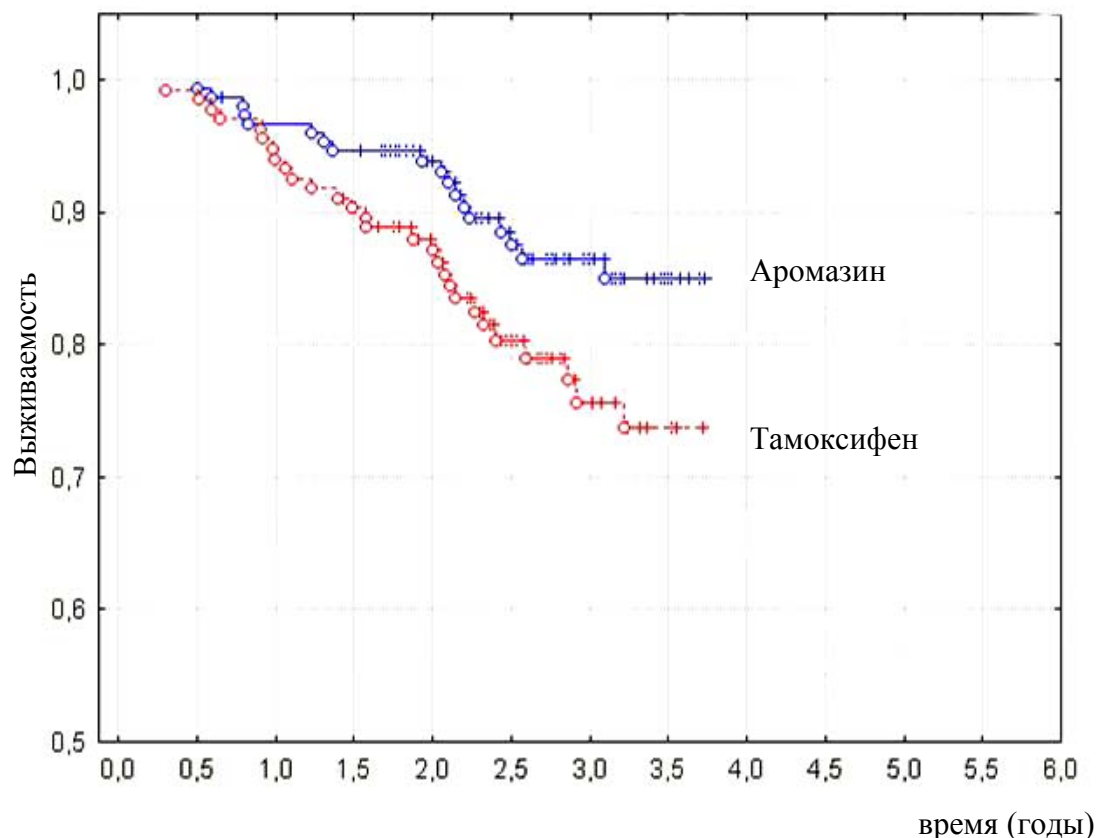


Рис. 2 Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы при проведении адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и экземестаном (по Каплан-Майеру).

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

### Заключение

1. Применение экземестана 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. Адъювантная эндокринотерапия экземестаном 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. 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, N 22b. – abstr. 1835.
3. Breast cancer biology, treatment, and survival in elderly women / V. Bernstein [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20, N 247a. – abstr. 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. – N 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 reseptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications / G. Arpino [et al.] // Breast cancer research and treatment: 27<sup>th</sup> 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. – N 11. – P. 3418–3425.
12. Sein, hormones et antihormones: 26<sup>es</sup> journées de la société française de sénologie 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.