

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДТИПА

Е.В. Артамонова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье представлены новые подходы к адьювантному лекарственному лечению рака молочной железы с учетом его молекулярно-биологической классификации.

Ключевые слова: адьювантная химиотерапия, рак молочной железы, молекулярно-генетический подтип.

ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER, THE RELEVANCE OF MOLECULAR GENETIC SUBTYPE

E.V. Artamonova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Scientific Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents the new approaches to the adjuvant medical treatment for breast cancer based on its molecular biological classification.

Key words: adjuvant chemotherapy, breast cancer, molecular genetic subtype.

Рак молочной железы (РМЖ) — самое частое злокачественное новообразование у женщин: в 2012 г. в мире зарегистрировано 1670 тыс. новых случаев этого заболевания, что составило 25% от всех злокачественных опухолей, и 522 тыс. смертей от него [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx]. В России из 260 тыс. новых случаев рака, выявляемых у женского населения ежегодно, на долю РМЖ приходится 20%, то есть каждая пятая. Метастазы — основная причина смерти больных ранним (операбельным) РМЖ, при отсутствии дополнительного лечения пик прогрессирования приходится на первые 2–3 года после операции [1].

1. Значение адьювантной химиотерапии раннего РМЖ

Влияние адьювантной терапии на выживаемость больных ранним РМЖ оценили в крупномасштабном исследовании Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group (EBCTCG). На основании результатов 15-летнего наблюдения было показано, что адьювантное системное лечение

(химио- и/или гормонотерапия) после радикальной операции достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования [2].

В подгрупповом анализе, проведенном Saphner et al., максимальная польза от адьювантной химиотерапии зарегистрирована у больных в возрасте до 50 лет (табл. 1). Снижение риска рецидива было несколько более выраженным у пациенток с отрицательными рецепторами эстрогенов, однако и при рецептороположительных опухолях отмечен выигрыш от ХТ (табл. 1) [1].

В последний мета-анализ EBCTCG 2012 г., сравнивающий различные режимы адьювантной ХТ, было включено 100 000 пациенток из 123 рандомизированных клинических исследований [3]. Продемонстрировано достоверное снижение риска смерти при добавлении четырех дополнительных курсов с таксанами к фиксированному количеству антрациклин-содержащих циклов лечения (ОР (отношение рисков)=0,86; 2p=0,0005); четыре курса АС были эквивалентны шести циклам CMF (ОР=0,98; 2p=0,67), а режимы с более высокой кумулятивной дозой

антрациклинов (CAF, CEF) значительно превосходили стандартный CMF (OR=0,78; 2p=0,0004). Применение режима CAF vs группа без адъювантной ХТ ассоциировалось с большим снижением смертности (OR=0,64; 2p<0,0001), чем режима AC (vs группа без адъювантной ХТ OR=0,78; p=0,01) или CMF (vs группа без адъювантной ХТ OR=0,76; 2p<0,0001). Заключительный объединенный мета-анализ показал эффективность адъювантной ХТ по сравнению с ее отсутствием, превосходство антрациклиновых режимов над CMF и таксан-содержащих схем над антрациклиновыми. Относительный выигрыш от адъювантной ХТ с антрациклинами или антрациклинами — таксанами не зависел от возраста, стадии, гистологии и статуса ЭР, хотя абсолютное увеличение показателей выживаемости при люминальном типе А было небольшим [3, 4].

2. Молекулярно-генетические подтипы РМЖ

Благодаря открытиям в молекулярной биологии, совершенным в последние 10–15 лет, сегодня мы четко понимаем, что исторически привычный термин «рак молочной железы» объединяет весьма гетерогенную группу опухолей, существенно различающихся по своему генетическому профилю. Этот профиль определяет особенности клинического течения, чувствительность к проводимой терапии, индивидуальный прогноз и лежит в основе современной персонализации лечения РМЖ.

На сегодняшний день выделяется пять основных молекулярно-генетических подтипов РМЖ:

- люминальный А;
- люминальный В, включающий;
 - HER2-негативный;
 - HER2-позитивный;
- HER2-позитивный нелюминальный;
- трижды-негативный (табл. 2).

Основные стандарты лечения раннего РМЖ рассматриваются на конференции в Сан-Галлене и принимаются в результате Консенсуса (согласительной декларации) экспертов. Несмотря на то, что поражение регионарных лимфоузлов — один из наиболее важных прогностических факторов, согласно Консенсусу 2011 и 2013 годов, *основой выбора программы адъювантного системного лечения является*

принадлежность к тому или иному биологическому подтипу опухоли [3, 6].

Адъювантная химиотерапия назначается при люминальном типе В, HER2-позитивном и трижды негативном подтипах РМЖ. Само по себе поражение регионарных лимфатических узлов не является абсолютным показанием для химиотерапии, однако, по мнению большинства экспертов, она должна проводиться при поражении >3 лимфоузлов независимо от биологических характеристик опухоли [3, 7]. Факт наличия лимфо-васкулярной инвазии при назначении ХТ в настоящее время не учитывается.

Показаниями для назначения адъювантной ХТ при люминальном типе А являются:

- высокая степень злокачественности (G3);
- метастазы в четыре и более л/у;
- молодой (до 35 лет) возраст (это показание поддержала половина экспертов).

Адъювантное лечение раннего РМЖ начинается с химиотерапии, по окончании которой (по показаниям) переходят на гормонотерапию. Адъювантная ХТ предшествует лучевой терапии.

3. Роль дозового и интервального режимов адъювантной ХТ

Исторически первым исследованием по адъювантной терапии РМЖ была работа Bonadonna et al., которые сравнили *шесть циклов классического режима CMF* (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) *с наблюдением* у больных с метастазами РМЖ в лимфатических узлах. Показано достоверное снижение риска рецидива и смертности в группе CMF [8]; отдаленные результаты с периодом наблюдения за больными в течение 20 лет подтвердили преимущества адъювантной ХТ [9].

Важнейшим фактором успешности проводимого лечения оказалось *соблюдение дозового*

Таблица 1

Эффект ХТ в зависимости от возраста и статуса ЭР

Возраст	Риск рецидива	
	ЭР–	ЭР+
< 50	0,57	0,51
50–59	0,67	0,75
60–69	0,78	0,81

Опухоли молочной железы

и интервального режимов (так называемой «плотности дозы» цитостатиков). Оценка клинических исходов в зависимости от полученной дозы препаратов показала, что уменьшение плотности дозы ниже 85% от запланированной приводит к достоверному ухудшению общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ), а при плотности дозы менее 65% показатели ОВ не отличаются от группы плацебо (рис. 1).

Клинические исходы в зависимости от плотности дозы адъювантной ХТ

БРВ и ОВ после CMF: 20 наблюдения (N=386):

- ≥85% дозы — 55% живы к 20 годам
- 65%–84% дозы — только 35% живы к 20 годам
- <65% дозы — клинический исход равен плацебо

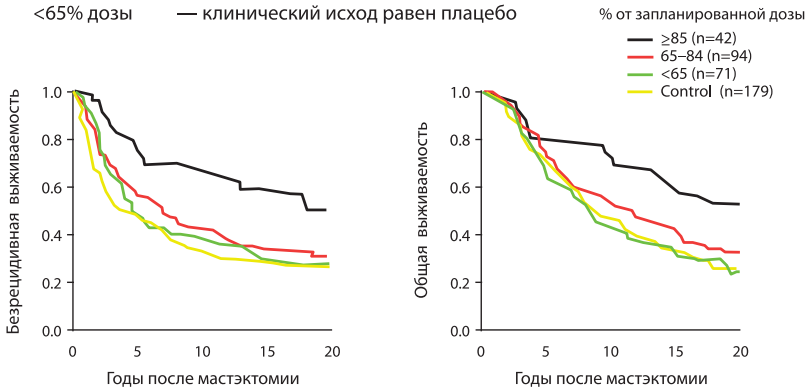


Рис. 1. Значение соблюдения дозового режима при адъювантной ХТ

4. Режимы адъювантной ХТ раннего РМЖ

Выбор программы адъювантной химиотерапии (ХТ) — один из наиболее сложных вопросов клинической онкомамологии. На первом этапе вариантом выбора был режим CMF, затем — схемы с антрациклинами (CEF, FEC, CAF, FAC, AC). Позднее в целой серии рандомизированных исследований (CLB-9344, NSABP B-28, USO 9735, BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, PACS 01 и других) оценили роль таксанов в лечении раннего РМЖ. Показано, что программы с таксанами превосходят антрациклины и должны входить в режимы адъювантной химиотерапии РМЖ, при этом их преимущество не зависит от рецепторного статуса опухоли и возраста пациента [10, 11, 12, 13, 14, 15, 24].

В общем виде все программы исследования по адъювантной ХТ, включающие таксаны, можно разделить на два типа:

- добавление таксана к определенному числу курсов ХТ с антрациклинами (например, 4AC vs 4AC с последующими четырьмя курсами паклитаксела или доцетаксела),

Таблица 2

Характеристика молекулярно-генетических подтипов РМЖ и основных видов системной адъювантной терапии

Подтип РМЖ	Характеристика	Основной вид системной адъювантной терапии
Люминальный А	РЭ+, РП+, низкий Ki-67 (<20%**), HER2-негативный, низкий риск рецидива по оценке мультигенной экспрессии***	ГТ (гормонотерапия)
Люминальный В, подтипы:		
• HER2-негативный	РЭ+, HER2-негативный и наличие хотя бы 1 из признаков: • высокий Ki-67; • РП низкие*** или отрицательные; • высокий риск рецидива по оценке мультигенной экспрессии	ГТ для всех, ХТ для большинства
• HER2-позитивный	РЭ+, HER2-позитивный, любые Ki-67, РП	Анти-HER2 терапия, ХТ, ГТ
HER2-позитивный не люминальный	HER2-позитивный. Отрицательные РЭ и РП	Анти-HER2 терапия, ХТ
Трижды негативный	HER2-негативный Отрицательные РЭ и РП	ХТ

* РП+ определяется при наличии > 20% клеток с экспрессией РП [5].

** Большинство экспертов проголосовало за увеличение границы, определяющей высокий уровень Ki-67, до 20%.

*** Если доступно.

в таких исследованиях проводится сравнение групп, различающихся по числу курсов ХТ.

- сравнение одинакового числа курсов ХТ, при этом таксаны могут назначаться как изначально (6 ТАС vs 6 FAC), так и последовательно (3 курса FEC100, затем 3 курса доцетаксел vs 6 курсов FEC100).

4.1. Программы с различным числом курсов ХТ

В классическом исследовании **NSABP B-28** [15] *четыре курса АС сравнили с 8 курсами последовательной ХТ (4 АС → 4 паклитаксел)*. В группе с паклитакселом отмечено достоверное увеличение БРВ и ОВ, однако преимущества от добавления паклитаксела могли объясняться, в том числе, и увеличением общего числа циклов лечения в два раза.

Программа **NSABP B-30** [16] была посвящена поиску *оптимального режима интеграции доцетаксела* в адъювантную терапию РМЖ. Пациенток с метастазами в регионарных лимфоузлах (n=5351) рандомизировали на три группы:

- 4АС (60/600 мг/м²)→4Т (100 мг/м²);
- 4АТ (60 /60 мг/м² или 75 /50 мг/м²);
- 4ТАС (60/60/600 мг/м² или 75/50/500 мг/м²).

Показано, что последовательное назначение доксорубицина и доцетаксела (4АС→4Т) превосходит оба одновременных режима (4АТ и 4ТАС) по ОВ. Преимущества последовательного режима перед схемой АТ в отношении ОВ были достоверными: в группе 4АС→4Т снижение относительного риска смерти было на 17% больше, чем в группе 4АТ (p=0,034), и на 14% больше, чем в группе 4ТАС (p=0,086), табл. 2. Также последовательный режим (4АС→4Т) достоверно превосходил оба одновременных (4АТ и 4ТАС) по БРВ (табл. 3).

Существенных различий между схемами АТ и ТАС (одновременные режимы с одинако-

вым числом курсов) как по общей, так и по безрецидивной выживаемости не отмечено.

Выигрыш от проведения адъювантной ХТ по схеме 4АС→4Т регистрировался во всех подгруппах, независимо от возраста, рецепторного статуса, состояния подмышечных лимфоузлов, проведения гормонотерапии и менструального статуса. При анализе последнего фактора оказалось, что ОВ и БРВ были значительно выше в группе с индуцированной аменореей продолжительностью более 6 мес. Такая длительность индуцированной аменореи чаще достигалась при использовании последовательного режима (86% в группе 4АС→4Т) по сравнению с одновременными (82% при ТАС и 69% при АТ). Последний режим может быть вариантом выбора у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность [17, 18].

Преимущество последовательного режима 4АС→4Т перед четырьмя курсами АТ и четырьмя курсами ТАС, полученное в исследовании NSABP B-30, может объясняться, в том числе, значительными различиями по числу курсов ХТ в сравниваемых группах (8, 4 и 4). Поэтому еще в одном международном рандомизированном исследовании **BCIRG 005** [19] сравнили эффективность и переносимость последовательного режима (4АС→4Т) с шестью курсами ТАС (75/50/500 мг/м²), то есть в группе сравнения проводили на два курса ТАС больше, чем в протоколе NSABP B-30. В исследование BCIRG 005 было включено 3298 больных HER2-негативным РМЖ с метастазами в лимфоузлах (N+). Результаты лечения в группах с последовательным и конкурентным назначением доцетаксела оказались одинаковыми: 5-летняя БРВ составила для группы 6ТАС 78,9%, для группы 4АС→4Т — 78,6% (ОР=1,002; p=0,98), 5-летняя ОВ — 88,1% и 88,9% соответственно (ОР=0,91; p=0,37). Профиль токсичности был типичным,

Таблица 3

Результаты исследования NSABP B-30

Показатель	4АС→4Т, n=1753	4АТ, n=1753	4ТАС, n=1758
ОВ, ОР* (p)	0,86 vs ТАС, (0,08) 0,83 vs АТ, (0,034)		0,96 vs АТ, (0,67)
БРВ, ОР (p)	0,83 vs ТАС, (0,006) 0,80 vs АТ, (0,001)		0,96 vs АТ, (0,58)

* ОР — отношение рисков.

Опухоли молочной железы

в группе ТАС достоверно чаще регистрировались случаи тромбоцитопении 3/4 степени и фебрильной нейтропении, но это не сопровождалось повышением риска инфекционных осложнений, в группе 4АС→4Т преобладала сенсорная нейропатия, изменения со стороны ногтей и миалгии ($p < 0,0001$). **Таким образом, шесть курсов адъювантной ХТ по схеме ТАС были равноэффективны восьми последовательным курсам лечения (4АС→4Т) при меньшей продолжительности терапии.**

4.2. Программы адъювантной ХТ, сравнивающие различные режимы с одинаковым числом курсов лечения

В рандомизированном исследовании III фазы **BCIRG 001** [11, 12, 20] сравнили эффективность шести курсов адъювантной ХТ по схеме ТАС (доцетаксел 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.) и по схеме FАC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые три недели) у 1491 больной N+. Показано, что **режим с доцетакселом достоверно увеличивал как**

безрецидивную, так и общую выживаемость больных РМЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах (таб. 4). Выигрыш от доцетаксела не зависел от рецепторного статуса и регистрировался как в рецептороположительной, так и в рецептороотрицательной группе.

Режим ТАС по сравнению с FАC ассоциировался с достоверно более высокой частотой токсичности 3–4 степени, включая анемию (4,3% vs 1,6%), нейтропению (65,5% vs 49,3%), фебрильную нейтропению (28,8% vs 4,4%), нейтропенические инфекции (20,4% vs 10,8%), астению (11,2% vs 5,6%), стоматит (7,1% vs 2,0%). Тошнота и рвота 3–4 степени достоверно чаще регистрировались в группе FАC (9,5% и 7,3%) по сравнению с ТАС (5,1% и 4,3%), $p < 0,03$.

Стратегию **последовательного адъювантного применения доцетаксела** после трех курсов стандартного антрациклин (эпирубицин)-содержащего режима оценили в исследовании **PACS 01** [14]. 1999 больных РМЖ N+ были рандомизированы на две группы: первая получила три курса FEC₁₀₀ → три курса доцетаксела (D), вторая — шесть курсов FEC₁₀₀.

Результаты представлены в таблице 5. **Перевод на доцетаксел после трех курсов ХТ по схеме FEC100 по сравнению с шестью курсами FEC100 у больных с метастазами в регионарных лимфоузлах приводил к достоверному увеличению безрецидивной (78,4% vs 73,2%) и общей выживаемости (90,7% vs 86,7%), снижая риск рецидива на 18% ($p = 0,012$) и риск смерти на 27% ($p = 0,017$).**

Режимы отличались по профилю токсичности: в группе доцетаксела чаще регистрировалась фебрильная нейтропения (11,2% против 8,4%, $p = 0,03$), в группе FEC100 — серьезная кардиотоксичность (1,3% при 6 FEC100, против 0,4% для доцетаксела, $p = 0,03$).

Таблица 4

Результаты исследования BCIRG 001

Показатель	6 ТАС N=745	6 FАC N=746	p
5-летняя БРВ* %	75	68	
ОР*** БРВ (95% ДИ****)	0,72 (0,59–0,88)		0,001
5-летняя ОВ** %	87	81	
ОР ОВ** (95% ДИ)	0,70 (0,53–0,91)		0,008

* БРВ — безрецидивная выживаемость.

** ОВ — общая выживаемость.

*** ОР — соотношение рисков.

**** ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

Результаты исследования PACS 01

Показатель	3FEC100→3D N=1003	6FEC100 N=996	p
5-летняя БРВ %	78,4	73,2	
ОР БРВ (95% ДИ)	0,82 (0,69–0,99)		0,012
5-летняя ОВ %	90,7	86,7	
ОР ОВ (95% ДИ)	0,73 (0,56–0,94)		0,017

4.3. Оценка выигрыша от проведения адъювантной ХТ в рецепторопозитивной группе

Считается, что при наличии на опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов основу адъювантного лечения составляет гормонотерапия, а преимущества от добавления таксанов невелики. Для проверки этого положения в объединенный анализ эффективности доцетаксел-содержащих режимов при положительных

эстрогеновых рецепторах (ЭР) были включены больные из исследований **BCIRG001 и PACS01** (n=3329, ЭР+ статус определен у 2493) [21]. Доцетаксел ассоциировался со снижением риска смерти на 30% в ЭР+ группе (ОР=0,70; 95% ДИ 0,54–0,91) и на 31% в ЭР– группе (ОР=0,69; 95% ДИ 0,54–0,97), экспрессия ЭР не являлась предиктором ответа на доцетаксел.

4.4. Безантрациклиновые режимы адъювантной ХТ

Применение эффективных безантрациклиновых режимов ХТ особенно актуально для пациенток с сопутствующей сердечной патологией или с левосторонней локализацией опухоли и органосохранной операцией (дальнейшая лучевая терапия на левую половину грудной клетки в сочетании с антрациклин-содержащей адъювантной ХТ ассоциируется с развитием в отдаленные сроки клинически значимых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы).

В рандомизированном исследовании III фазы **USO 9735** [22, 23] сравнили *четыре* курса безантрациклиновой адъювантной химиотерапии по схеме **ТС** (доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые три недели) и *четыре* курса **АС** (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые три недели). Включено 1016 пациенток с I–III стадией РМЖ после радикальной операции. Показаны достоверные преимущества безантрациклинового режима **ТС** как по общей, так и по безрецидивной выживаемости (табл. 5, рис. 2) [23]. Доцетаксел обеспечи-

вал редукцию относительного риска рецидива на 26% (p=0,033) и риска смерти на 31% (p=0,032). Различия выявлялись, в том числе, и у женщин старше 65 лет [24] (табл. 6.).

В целом преимущества режима **ТС** не зависели от рецепторного статуса, наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах, возраста пациента и реализовывались во всех перечисленных подгруппах (рис. 3).

При оценке профиля безопасности обнаружено некоторое увеличение частоты фебрильной нейтропении в группе **ТС** (5%) по сравнению с **АС** (2,5%), однако различия были недостоверными (p=0,07). Таким образом, по данным исследования **USO 9735**, *проведение безантрациклиновой адъювантной ХТ на основе доцетаксела обеспечивает достоверное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартным антрациклин-содержащим режимом. Преимущества доцетаксела не зависят от возраста, рецепторного статуса и поражения регионарных лимфоузлов.*

Таблица 6

Результаты исследования **USON 9735**

Показатель	4 ТС N=506	4 АС N=510	P
7-летняя БРВ %	81	75	
ОР* БРВ (95% ДИ)	0,74 (0,56–0,98)		0,033
7-летняя ОВ %	87	82	
ОР ОВ (95% ДИ)	0,69 (0,50–0,97)		0,032

* Отношение рисков.

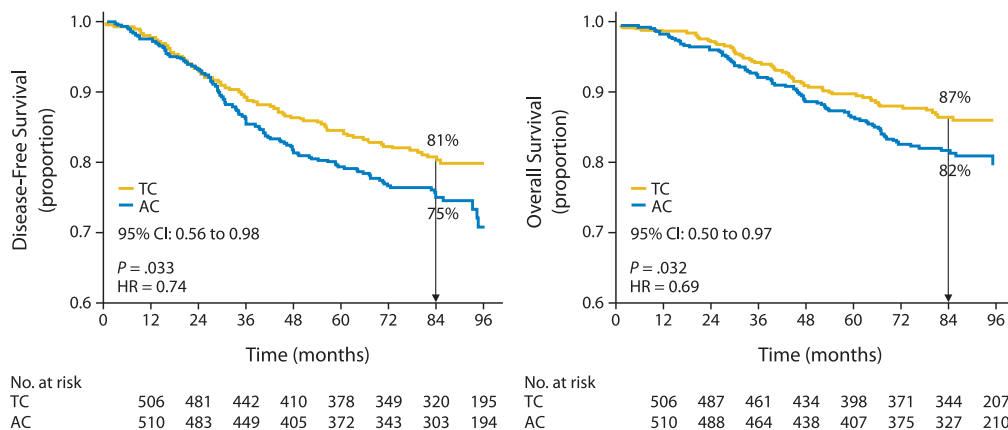


Рис. 2. БРВ и ОВ в исследовании **USO 9731** (ТС vs АС в адъювантной терапии РМЖ I–III стадий)

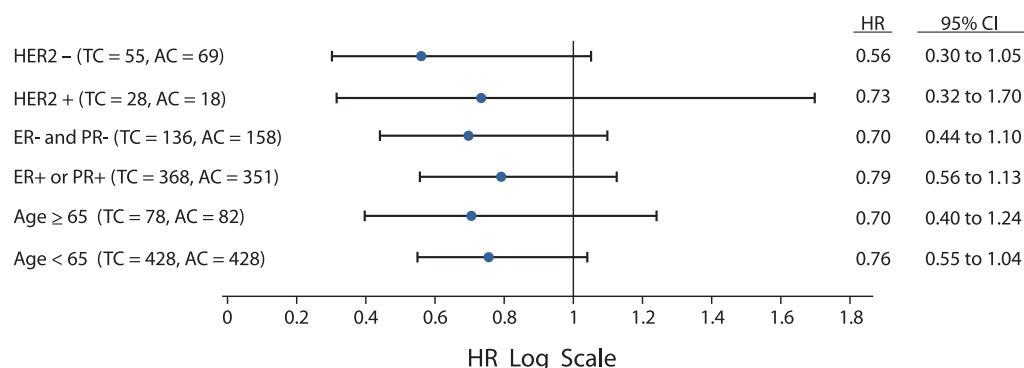


Рис. 3. Преимущества режима TC по сравнению с AC по подгруппам больных

5. Роль таксанов у больных без метастазов в регионарных лимфоузлах

В большинство таксановых программ включались только больные с поражением регионарных лимфоузлов, меньшее число исследований оценивало результаты лечения смешанных когорт пациенток: с метастазами в лимфоузлах или без метастазов, но с высоким риском прогрессирования [22, 23, 25, 26, 27].

Несмотря на то, что случаи без метастазов в лимфоузлах составляют большую часть первично-операбельного РМЖ [28], отдельных рандомизированных исследований по изучению роли таксанов у этой категории больных практически не проводилось. Считается, что прогноз в таких случаях относительно благоприятен, однако это мнение ошибочно. Как показывает статистика, прогрессирование процесса в течение 10 лет после адъювантной химиотерапии по схеме FAC регистрируется более чем у 25% больных подгруппы N0 [29].

В рандомизированном исследовании III фазы GEICAM 9805 сравнили эффективность шести циклов FAC и шести циклов TAC у больных РМЖ с T1–3 (n=1060), без поражения регионарных лимфоузлов (N0) и с высоким рис-

ком рецидива, который определялся по наличию одного из таких факторов неблагоприятного прогноза, как размер опухоли >2 см, отрицательные PЭ и PП, степень злокачественности 2 или 3, возраст ≤35 лет [12, 25, 26].

Первичной целью была безрецидивная выживаемость, режим TAC продемонстрировал достоверные преимущества по БРВ по сравнению с FAC (табл. 7). При медиане наблюдения 77 мес. (95% ДИ 74–79 мес.) живы без рецидива, метастазов или другой первичной опухоли 87,8% больных в группе TAC и 81,8% в группе FAC (OR=0,67; 95% ДИ 0,48–0,94; p=0,01), то есть доцетаксел снижал относительный риск рецидива и смерти на 33% по сравнению со стандартным режимом (табл. 7). Различия по ОБ были недостоверны: на момент анализа умерло 60 пациенток (26 в группе TAC и 34 в группе FAC), живы 95,2% и 93,5% больных соответственно (OR=0,76; 95% ДИ 0,45–1,26; p=0,29).

Таким образом, проведение доцетаксел-содержащей адъювантной ХТ на 33% снизило относительный риск неблагоприятного события у больных РМЖ N0 с высоким риском рецидива заболевания по сравнению со стандартным режимом FAC.

Подгрупповой анализ показал, что проведение адъювантной ХТ по схеме TAC значительно снижало риск рецидива и смерти у пациенток моложе 35 лет (OR=0,31; 95% ДИ 0,11–0,89), в пременопаузе (OR=0,64 95% ДИ 0,40–1,00), с опухолями Gr3 (OR=0,59; 95% ДИ 0,39–0,90).

Анализ БРВ в зависимости от молекулярно-биологических подтипов РМЖ (ГР+HER2+,

Таблица 7

Результаты исследования GEICAM 9805

Показатель	6 TAC N=539	6 FAC N=520	P
5-летняя БРВ %	90,1	85,3	0,03
ОР БРВ (95% ДИ)	0,67 (0,48–0,94)		0,0181
ОР ОБ (95% ДИ)	0,70 (0,41–1,22)		0,21

ГР+HER2-, ГР-HER2-, ГР-HER2+) продемонстрировал преимущества доцетаксел-содержащего режима во всех подгруппах (рис. 4), причем при опухолях с положительными гормональными рецепторами и отрицательным статусом HER2 различия в пользу доцетаксела были статистически достоверны ($p=0,02$).

Режим ТАС ассоциировался с большей частотой фебрильной нейтропении, поэтому в процессе проведения исследования было решено применить первичную профилактику миелосупрессии с помощью Г-КСФ (ленограстим 263 $\mu\text{g}/\text{день}$ или филграстим 300 $\mu\text{g}/\text{день}$ 4–10 дни цикла), что значительно уменьшило гематологическую токсичность. **В настоящее время первичная профилактика Г-КСФ во время проведения ХТ по схеме ТАС является стандартом.**

В обсужденном ранее исследовании III фазы **USO 9735**, сравнивающим режимы ТС и АС у пациенток N+ и N-, был проведен подгрупповой анализ эффективности доцетаксела у больных без метастазов в лимфоузлах

($n=487$). Применение доцетаксела (режим ТС) в подгруппе N0 привело к снижению риска рецидива и смерти на 27% по сравнению с режимом АС [22, 23].

Роль другого таксана (паклитаксела) у больных без метастазов в регионарных лимфоузлах оценивалась в рандомизированном исследовании III фазы **GEICAM/2003-02** [27]. Включено 1925 больных N0 с наличием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, Gr 2/3, возраст моложе 35 лет). В контрольной группе проводили шесть курсов адъювантной химиотерапии по схеме FAC, в основной — четыре курса FAC, затем паклитаксел 100 mg/m^2 еженедельно \times 8 введений. При медиане наблюдения 5,3 года в группе с паклитакселом БРВ была достоверно выше, чем при проведении ХТ только по схеме FAC (5-летняя БРВ 93% и 90%, $OR=0,732$, 95% ДИ 0,542–0,990; $\log\text{-rank } p\text{-value}=0,0423$). Выбранная разовая доза паклитаксела была достаточно высокой для режима еженедельных введений (100 mg/m^2).

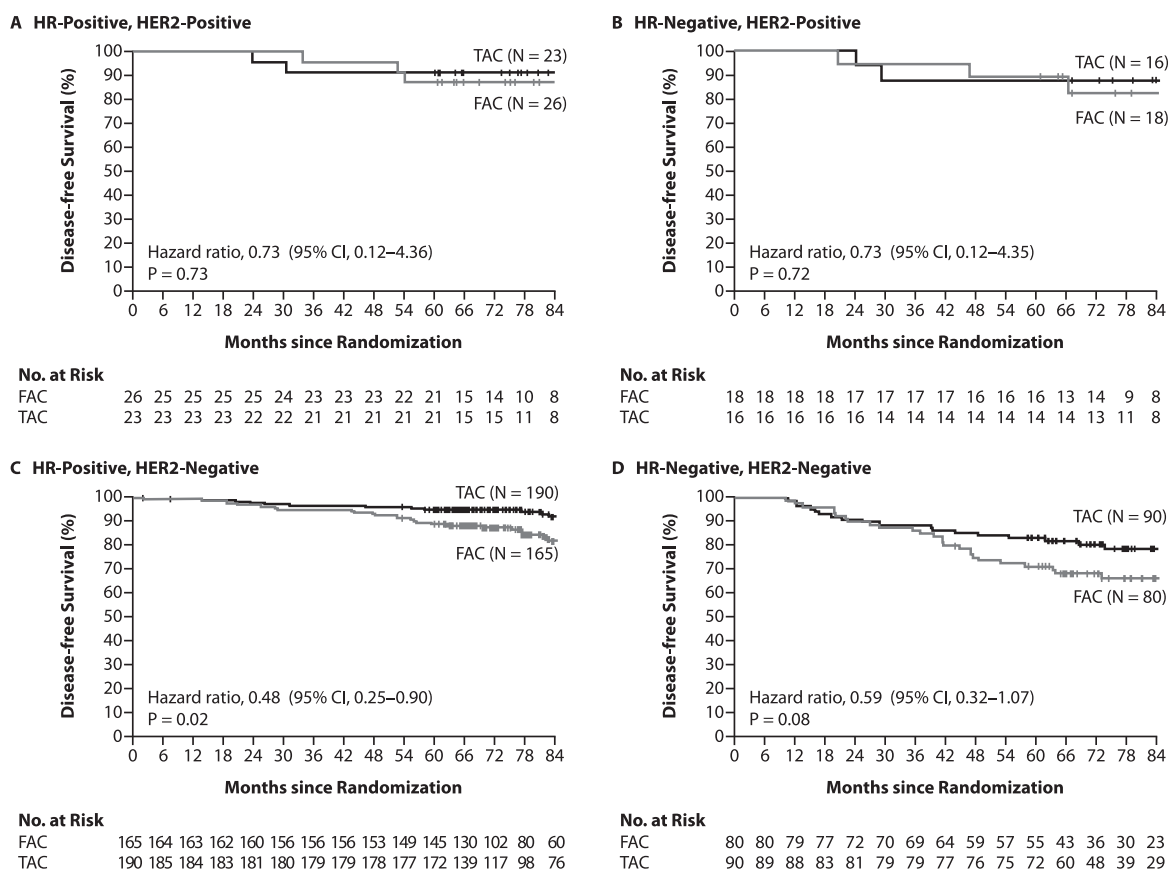


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ N0 по подгруппам, сравнение режимов ТАС и FAC

6. Адьювантная терапия раннего РМЖ с очень высоким риском прогрессирования (поражение четырех и более лимфоузлов)

Одним из вариантов выбора адьювантной терапии больных этой крайне неблагоприятной подгруппы являются дозоуплотненные режимы ХТ, которые сравнивались со стандартными схемами в целом ряде рандомизированных исследований III фазы [30, 31, 32, 33, 34]. Мета-анализ 2010 г., включавший данные 11 989 больных из 10 рандомизированных программ, подтвердил достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ, однако выигрыш ограничивался опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов [35].

Позднее (на ASCO 2012 г.) были доложены результаты исследования III фазы NSABP B-38 [36], в котором дозоуплотненные режимы сравнили со стандартным режимом ТАС. В этой программе 4894 больных ранним РМЖ с метастазами в лимфоузлах были рандомизированы на три группы:

- шесть циклов ТАС с интервалом три недели (стандартная ХТ);
- четыре цикла АС, затем четыре цикла паклитаксел 175 мг/м² с интервалом две недели (дозоуплотненная);
- четыре цикла АС, затем четыре цикла паклитаксел 175 мг/м² + гемцитабин 2000 мг/м² с интервалом две недели (интенсивная дозоуплотненная). Все пациентки получали профилактику Г-КСФ.

Таблица 8

Результаты исследования NSABP B-38 (сравнение дозоуплотненных режимов и стандартной химиотерапии по схеме ТАС у больных ранним РМЖ N+)

Показатель	dd AC→P + G n = 1630	dd AC→P n = 1634	ТАС n = 1630
5-летняя БРВ, %	80,6	82,2	80,1
ОР БРВ HR=1.1 p=0.27	Группа 1 vs 2 ОР=1,1, p=0,27		
	R=1.1, =0.27	Группа 2 vs 3 ОР=0,97, p=0,71	
5-летняя ОВ, %	90,8	89,1	89,6
	Группа 1 vs 2 ОР=0,89 p=0,25		
		Группа 2 vs 3 ОР=0,90, p=0,32	

Показано, что дальнейшая интенсификация лечения (добавление гемцитабина к паклитакселу) не улучшает результаты, а режим ТАС не уступает дозоуплотненной химиотерапии по показателям выживаемости (табл. 8).

Таким образом, в группе крайне неблагоприятного прогноза, особенно при рецепторно-негативных опухолях, возможно проведение адьювантной химиотерапии по схеме ТАС со стандартными интервалами между циклами или применение дозоуплотненных режимов.

7. Выбор таксана и режима его применения

Вопрос выбора таксана и наиболее эффективного режима его применения достаточно сложен, так как в исследованиях изучались не только различные схемы и последовательности, но и применялось различное число курсов ХТ, а мы в последующем оперировали данными непрямого сравнения полученных результатов.

В исследовании ECOG 1199 [37] было включено 4950 больных РМЖ (N+ или N0 с высоким риском рецидива), которым после операции на первом этапе проводили четыре курса АС. Затем больные рандомизировались на четыре группы:

- паклитаксел 175 мг/м² каждые три недели × 4 цикла;
- паклитаксел 80 мг/м² еженедельно × 12 введений;
- доцетаксел 100 мг/м² каждые три недели × 4 цикла;
- доцетаксел 35 мг/м² еженедельно × 12 введений.

Наилучшие показатели выживаемости получены в группах со стандартным (один раз в три недели) введением доцетаксела и еженедельным введением паклитаксела (табл. 9). При медиане наблюдения пять лет БРВ у больных, получавших стандартный паклитаксел один раз в три недели, была достоверно хуже по сравнению с доцетакселом один раз в три недели (ОР=1,23, p=0,02) и с еженедельным паклитакселом (ОР=1,27, p=0,006). По сравнению с еженедельным паклитакселом доцетаксел один раз в три недели обеспечивал такие же показатели общей и безрецидивной выживаемости при более удобном режиме лечения

и меньшем числе введений. Различный профиль токсичности (доцетаксел — гематологическая, паклитаксел — сенсорная нейропатия) позволяет индивидуально выбрать таксан для конкретной пациентки.

Кроме того, эффективность двух таксанов и различных режимов их применения (монотерапия или последовательно после антрациклинов) оценили в исследовании **N-SAS BC02**, включавшем 1044 больных после операции по поводу I–IIIА стадий РМЖ [38]. Использованы следующие четыре схемы лечения:

- 4АС (60/600 мг/м²)→4 паклитаксел 175 мг/м² один раз в три недели;
- 4АС (60/600 мг/м²)→4 доцетаксел 75 мг/м² один раз в три недели;
- 8 курсов паклитаксел 175 мг/м² один раз в три недели;
- 8 курсов доцетаксел 75 мг/м² один раз в три недели.

После органосохранных операций проводили лучевую терапию, при гормонозависимых опухолях на пять лет назначали тамоксифен или ингибиторы ароматазы.

Показано, что *при введении один раз в три недели доцетаксел превосходит паклитаксел в отношении безрецидивной выживаемости, снижая риск возврата заболевания на 19%* (ОР=0,81, 95% ДИ 0,57–1,14, p=0,08). Для всей группы больных РМЖ восемь курсов монохимиотерапии таксанами продемонстрировали схожие показатели БРВ, что и четыре курса АС с последующими четырьмя курсами таксанов (ОР=1,26, 99% ДИ 0,92–1,72, p=0,67). В подгруппе с гиперэкспрессией HER2/neu отмечен выигрыш от включения антрациклинов (последовательные режимы 4АС + 4 таксана) по сравнению с монотерапией таксанами [ОР=1,63, 95% ДИ 1,05–2,54]. У больных HER2-негативной группы результаты лечения были одинаковыми. *Фебрильная нейтропения ассоциировалась с доцетакселом, сенсорная нейропатия — с паклитакселом.*

Неудачная попытка проведения адъювантной монотерапии паклитакселом была предпринята в исследовании **CALB 40101**, представленном на ASCO 2013 г. [39]. *По сравнению со стандартной схемой АС применение одного паклитаксела еженедельно или каждые две недели ассоциировалось с достоверным ухудшением как безрецидивной, так и общей выживаемости* (для БРВ ОР=1,26 в пользу АС, p=0,02; для ОВ ОР=1,27 в пользу АС, p=0,05).

Адъювантная ХТ HER2-положительного раннего РМЖ
HER2+ РМЖ представляет собой особый биологический подтип заболевания, который, в отсутствие специфической таргетной терапии, характеризуется неблагоприятным прогнозом и крайне агрессивным течением. Критерий установления HER2-положительности опухоли — наличие >10% клеток с гиперэкспрессией белка (определяется иммуногистохимически: ИГХ 3+) или амплификацией гена (определяется с помощью FISH-реакции: FISH+) [40].

Появление трастузумаба — гуманизированных моноклональных антител (МКА) к экстрацеллюлярному домену HER2/neu — принципиально изменило клинические исходы этой формы заболевания, а сам трастузумаб стал признанным стандартом адъювантной терапии

Таблица 9

Результаты исследования ECOG 1199

Параметр	паклитаксел раз в 3 недели N=1253	паклитаксел еженедельно N=1231	доцетаксел раз в 3 недели N=1236	доцетаксел еженедельно N=1230
5-летняя БРВ %	76,9	81,5	81,2	77,6
ОР БРВ*	—	1,27 p=0,006	1,23 p=0,02	1,09 p=0,29
5-летняя ОВ %	86,5	89,7	87,3	86,2
ОР ОВ*	—	1,32 p=0,01	1,13 p=0,25	1,02 p=0,80

* По сравнению с 3-недельным паклитакселом.

раннего HER2+ РМЖ. Пять исследований (HERA, NSABP B-31, NCCTG-N9831, BCIRG 006, Fin HER) продемонстрировали достоверное увеличение показателей выживаемости при адъювантном применении этого препарата [41, 42, 43]. Метаанализ подтвердил достоверное снижение показателей смертности, частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов в группе пациенток, получавших трастузумаб, в сравнении с теми, кому проводилась одна химиотерапия [44]. Аналогичные данные получены и в анализе, проведенном The Cochrane Collaboration: трастузумаб достоверно увеличивал безрецидивную (ОР=0,60; $p<0,00001$) и общую выживаемость (ОР=0,66; $p<0,00001$) [45].

Обновленный анализ исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 продемонстрировал, что *выигрыш от трастузумаба имеет долгосрочный характер* [46]: добавление препарата к паклитакселу (после АС) было ассоциировано с существенным улучшением 10-летних показателей выживаемости (БРВ ОР: 0,60; 95% ДИ 0,53–0,68; $p<0,0001$; ОВ ОР: 0,63; 95% ДИ 0,54–0,73; $p<0,0001$). Аналогичные данные были получены и в обновленном анализе исследования HERA: несмотря на разрешенный кроссовер, подтверждены достоверные преимущества 8-летних показателей выживаемости в группе трастузумаба (БРВ ОР: 0,76; $p<0,0001$; ОВ ОР: 0,76; $p=0,0005$) [47].

Стандартной продолжительностью адъювантного применения трастузумаба является его назначение в течение одного года. Увеличение длительности терапии до двух лет не приводит к дальнейшему улучшению результатов лечения: для БРВ ОР=0,99, $p=0,86$; для ОВ ОР=1,05, $p=0,63$ [47, 48]. С другой стороны, уменьшение продолжительности терапии трастузумабом до шести месяцев увеличивает риск прогрессирования и смерти (ОР=1,28), что при дизайне *non inferiority* не позволяет подтвердить эквивалентность сокращенного и стандартного назначения [49].

Вариантами адъювантного назначения трастузумаба являются:

- последовательная стратегия: проведение антрациклинсодержащей химиотерапии (например, 4 АС), а затем трастузумаб в течение года;

- изначальная конкурентная стратегия: трастузумаб начинается одновременно с безантрациклиновым режимом химиотерапии (ТСН) и продолжается один год;

- последовательная химиотерапия: вначале — антрациклинсодержащий этап, затем — безантрациклиновый (таксаны) с одновременным началом трастузумаба и продолжением его до одного года.

В исследовании **N9831** показано, что трастузумаб, начатый одновременно с таксаном после завершения антрациклин-содержащего этапа, обеспечивает больший выигрыш в выживаемости по сравнению с последовательным назначением (сначала — химиотерапия, затем — один трастузумаб) [50, 51, 52].

Важным вопросом при выборе тактики применения препарата, особенно у пожилых больных, является также учет потенциальной кардиотоксичности. Известно, что мишенью антрациклинов является топоизомераза-2 β . При этом амплификация гена ТРО- β коррелирует с амплификацией гена HER2, поэтому антрациклины могут быть высокоэффективны при HER2-позитивном РМЖ (но не могут применяться одновременно с трастузумабом из-за риска кардиальных осложнений). Применение антрациклинов (режим АС) непосредственно перед началом трастузумаба также может приводить к клинически значимым нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы [53]. Возможным вариантом выбора в данной ситуации может быть проведение безантрациклиновой ХТ, начатой одновременно с трастузумабом.

Обе эти стратегии (трастузумаб после антрациклина одновременно с таксаном и трастузумаб одновременно с полностью безантрациклиновым режимом) были изучены в исследовании **BCIRG 006 (TAX302)** [54]. Включено 3222 пациентки с HER2+ опухолями, с наличием метастазов в лимфоузлах (N+) или без метастазов (N0), но с присутствием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, возраст моложе 35 лет, степень злокачественности 2 или 3). Больные рандомизированы на три группы:

- 1) четыре курса АС (60/600 мг/м²), затем четыре курса доцетаксел 100 мг/м² (АС→Т);

- 2) 4АС, затем четыре курса доцетаксел и одновременно с доцетакселом начинали

трастузумаб, который продолжали суммарно один год (АС→ТН);

3) шесть курсов по схеме доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АUC6 + трастузумаб в течение одного года (ТСН).

Показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в группе с антрациклинами АС→ТН оказались несколько выше (84% и 92% соответственно), чем в безантрациклиновой группе ТСН (81% и 91% соответственно, различия недостоверны, $p>0,05$). Оба режима с трастузумабом при HER2+ РМЖ имели достоверные преимущества по сравнению со схемой без трастузумаба АС→Т (пятилетняя БРВ 75%, ОВ 87%, $P<0,05$).

Подгрупповой анализ результатов лечения в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов продемонстрировал аналогичную тенденцию: и у пациенток без метастазов в лимфоузлах, и у больных с метастазами показатели БРВ в группе АС→ТН были несколько выше, однако различия между двумя трастузумаб-содержащими режимами (АС→ТН и ТСН) также оказались недостоверными (табл. 10). Абсолютный выигрыш в безрецидивной выживаемости при проведении адъювантной ХТ по схеме АС→ТН, по сравнению с ТСН, у больных без метастазов (No) составил 3%, у больных с метастазами (N+) 2% [55].

Частота кардиальных осложнений в безантрациклиновой группе (ТСН) оказалась самой низкой, единичные случаи острого лейкоза были зарегистрированы только у пациенток, получавших антрациклины и лучевую терапию

(табл. 10). Кроме того, меньшее число курсов в группе ТСН также может считаться определенным преимуществом. Авторы исследования делают вывод о том, что несколько меньшая эффективность в безантрациклиновой подгруппе компенсируется хорошей переносимостью и длительной безопасностью в отношении сердца и костного мозга.

Еще одно интересное однорукавное исследование II фазы было представлено в 2013 г. [56]. В качестве химиотерапевтического режима авторы использовали комбинацию ТС (четыре цикла доцетаксел + циклофосфан), трастузумаб начинали одновременно с ХТ и затем продолжали в течение года. Включено 493 пациентки, двухлетняя БРВ составила 97,8%; двухлетняя ОВ 99,5%. Результаты лечения не зависели от наличия/отсутствия амплификации топоизомеразы-2а. Авторы предлагают рассматривать данный режим в качестве одной из возможных опций.

Таким образом, трастузумаб в течение одного года является обязательным компонентом современной адъювантной терапии HER2+ РМЖ.

Оптимальным признано начало применения трастузумаба одновременно с безантрациклиновым этапом ХТ, т.е. с таксанами после окончания антрациклинов (четыре курса АС, затем четыре курса доцетаксел один раз в три недели или паклитаксел еженедельно 12 недель, трастузумаб начинают одновременно с таксаном, продолжают до одного года).

Альтернатива — проведение безантрациклиновой ХТ одновременно с трастузумабом (шесть курсов доцетаксел + карбоплатин +

Таблица 10

BCIRG 006: БРВ по подгруппам и долгосрочная безопасность

	Группа	АС→Т	АС→ТН	ТСН
Число случаев БРВ 5 лет, % P	No	46 85%	23 93% 0,003	32 90% 0,057
Число случаев БРВ 5 лет, % P	N+	211 71%	162 80% 0,0003	182 78% 0,013
Кардиальные осложнения p vs АС→Т p АС→ТН vs ТСН	Смерть 3/4 степень	0 7 (0,66%)	0 21 (2%) 0,0121	0 4 (0,4%) 0,03852 <0,001
Лейкоз*		3 (0,3%)	1 (0,1%)	0

* Только у больных, получавших антрациклины и лучевую терапию.

трастузумаб, затем — продолжение трастузумаба до одного года).

При наличии факторов риска — последовательное назначение: ХТ, затем трастузумаб.

При противопоказаниях к ХТ — один трастузумаб (в случае ГР+ РМЖ — адьювантная ГТ + трастузумаб).

Заключение

Адьювантная химиотерапия рака молочной железы прошла огромный путь от единичных исследований до учета данных десятков различных программ, включающих сведения о тысячах пациенток. Основой современного выбора программы адьювантного лечения является принадлежность к тому или иному

биологическому подтипу опухоли, важную роль также играет учет факторов, связанных со степенью распространенности процесса. Доцетаксел доказал свою эффективность в отношении снижения риска рецидива и смерти больных ранним раком молочной железы и может использоваться как изначально в составе лекарственных комбинаций, так и последовательно после антрациклин-содержащего этапа лечения. При HER-2+ РМЖ целесообразно назначать доцетаксел после режима АС одновременно с началом трастузумаба. При наличии противопоказаний к антрациклинам — рассмотреть вопрос о проведении безантрациклинового режима адьювантной ХТ по схеме ТСН (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб).

ЛИТЕРАТУРА

1. Saphner T., Tormey D.C., Gray R. / Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy // J Clin Oncol 1996; 14:2738–46.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) / Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet 2005; V. 365: 1687–1717.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). / Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials // The Lancet 2012, V. 379. Issue 9814. P. 432–444.
4. Di Leo A. The continued evidence from overviews: what is the clinical utility? The Breast 2013; 22(Supp 1); S2 (Abstr. SP1.02).
5. Prat A., Cheang M.C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 203–209.
6. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. / Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 // Ann Oncol 2011; 22: 1736–47.
7. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013, 24: 2206–2223.
8. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., et al. / Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N Engl J Med 1976; 294: 405–410.
9. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. / Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // N Engl J Med 1995; 332: 901–906.
10. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D., et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003, 21 (6): 976–83.
11. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. / Breast cancer international research group 001 investigators: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // N Engl J Med 2005; 352 (22): 2302–13.
12. Martin M., Lluch A., Seguí M.A. et al. / Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating // Ann Oncol 2006; 17:1205–12.
13. Hayes D.F., Thor A.D., Dressler L.G. et al. / HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. // NEJM 2007; V357: 1496–1506.
14. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. / Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. // JCO 2006; 24 (36): 5664–71.
15. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B., et al. / Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28 // J Clin Oncol 2005; 23: 3686–3696.

16. Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of patients outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 dec, 2008. Abstract 75.
17. Ganz P., Land S.R., Geyer C.E. NSABP B-30: definitive analysis of patients of quality of life (QOL) and menstrual history (MN) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 dec, 2008. Abstract 76.
18. Swain S.M., Land S.R., Ritter M.W. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(2): 315–20.
19. Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. / BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with HER-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer // Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 dec, 2008. Abstract 77.
20. Bums H., Perez E., Nabholz J.-M. Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide versus 5-fluorouracil / doxorubicin / cyclophosphamide in the adjuvant setting (BCIRG 001): Understanding the Implications. *Cancer Conference Highlights — Taxanes in the treatment of Operable Breast Cancer.* Oct. 2002; 6 (12): 7–8.
21. Andre F., Broglio K., Roche H. et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *JCO* 2008; 26 (16): 2636–43.
22. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5381–87.
23. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (8): 1177–1183.
24. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/ cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *SABCS.* 2007, abstr. 17.
25. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. / TAC versus FAC as adjuvant chemotherapy for high-risk node-negative breast cancer: results of the GEICAM 9805 trial. // *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl 8): viii 77, abstr. 1830.
26. Martin M., Segui M.A., Anton A. et al. / Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. // *N Engl J Med* 2010; 363: 2200-10.
27. Martin M. et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer (BC) comparing FAC with FAC followed by weekly paclitaxel: First efficacy analysis of the GEICAM/2003–02 trial. *ASCO* 2012, abstr. LBA 1001.
28. SEER Cancer statistics. Fast stats by cancer site, 2000–2006. (<http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer>); (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>).
29. Martin M., Lluch A., Segui M.A. et al. / Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM Group. // *Ann Oncol* 2003; 14: 833–42.
30. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione C., et al. / Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. // *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1431–1439.
31. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione C., et al. / Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD treatment: update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. // *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): Abstr. 620, 33s.
32. Kummel S., Krocker J., Kohls A. et al. Randomised trial: survival benefit of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94 (9): 1237–44.
33. Moebus V., Jackisch Ch., Lueck H.-J. et al. / Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. // *J C O* 2010, V 28 (17): 2874–2880.
34. Hudis C., Citron M., Berry D., et al. / Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective // *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94 (Suppl 1): Abstr. 41.
35. Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L. et al. / Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (24): 1845–1854.

36. Swain S.M. et al. / NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer // ASCO 2012, abstr. LBA1000.
37. Sparano J.A., Wang M., Martino S. / Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. // N Engl J Med 2008; 358 (16): 1663–71.
38. Watanabe T., Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. / Phase III two by two factorial comparisons of doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxane alone and paclitaxel versus docetaxel in operable node-positive breast cancer // Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 dec, 2008. Abstract 4103.
39. Shulman L.N., Berry D.A., Constance T., et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) versus single-agent paclitaxel (T) as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0–3 positive axillary nodes[^] CALGB 40101. J Clin Oncol 2013, suppl (ASCO 2013), abstr 1007.
40. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013, V 31 (N 31), doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
41. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006;354:809–820.
42. Romond E.H., Perez K.J., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1673–1684.
43. Slamon D., Eiermann W., Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC≥T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC≥TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract A-52]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006.
44. Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J., et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer. 2007;7:153.
45. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S., et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 (Library 2012, Issue 4), Apr 18; 4:CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
46. Romond E. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: final planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Proc SABCS 2012. Abstract S5-5.
47. Goldhirsch A., Piccart-Gebhart M.J., Procter M. et al. HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up // ESMO 2012 Congress (European Society for Medical Oncology), Abstract LBA6.
48. Goldhirsch A., Piccart-Gebhart M.J., Procter M. et al. HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. // Cancer Res. 2012; 72 (24 suppl.), abstr. S5-2.
49. Pivot X., Romieu G., Bonnefoi H., et al. PHARE Trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer // Presented at the 37th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Abstract LBA5.
50. Perez E., Romond E., Suman V. et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (Suppl 18): 6s, abstr. 512.
51. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. / Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29 (34): 4491–7.
52. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. / Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial // SABCS 2009; abstr. 80.
53. Montemurro F., Redana S., Valabrega G. et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 2008, Vol 26 (N 12): pp. 2052–2053.
54. Slamon D., Eiermann W., Robert N., et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. // N Engl J Med 2011, V 365 (N 14): 1273–1283.
55. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Cancer Res. 2009; 69 (Suppl.): 500s (abstr.62).
56. Jones S.E., Collea R., Paul D., et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1121–8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70384-X. Epub 2013 Sep 3.