

ДОЗО-ИНТЕНСИВНЫЕ РЕЖИМЫ ВВЕДЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА В ХИМИОТЕРАПИИ РАННЕГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Артамонова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
artamonovae@mail.ru

Как известно, рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. С другой стороны, при неуклонном росте заболеваемости в ряде экономически развитых стран отмечено снижение числа смертей от этого заболевания. Последнее связано как с успехами ранней диагностики, так и с совершенствованием системного адъювантного лечения. Кроме того, в результате эволюции лекарственной терапии медиана продолжительности жизни больных метастатическим РМЖ (мРМЖ), включенных в рандомизированные клинические исследования, также увеличивается. Так, например, паклитаксел в режиме еженедельных введений характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью и может широко использоваться в клинической практике как у больных метастатическим раком молочной железы, так и в адъювантных программах при ранних формах заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантное лечение, метастазирование, режимы лечения, паклитаксел.

DOSE-INTENSIVE REGIMENS OF PACLITAXEL ADMINISTRATION IN CHEMOTHERAPY OF AN EARLY-STAGE AND METASTATIC BREAST CANCER

E.V. Artamonova

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences
artamonovae@mail.ru

Breast cancer consistently ranks first in oncologic morbidity and mortality in women. On the other hand, with a steady increase in breast cancer incidence in a number of economically developed countries, there have been observations and reports showing the decline in death rates from this disease. The latter is associated both with success in early detection of cancer and improved systemic adjuvant treatment. Besides that, as a result of evolution of drug therapy the median life length of patients with metastatic breast cancer, who were included in randomised clinical studies, is also increasing. Thus, the regimen of weekly Paclitaxel administration is characterized by high effectiveness, good tolerability, and can be widely used in clinical practice both in patients with metastatic breast cancer and in adjuvant programmes with early stages of the disease.

Key words: breast cancer, adjuvant treatment, metastasis, treatment regimens, Paclitaxel.

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин, при этом динамика двух статистических показателей в последние годы имеет разнонаправленный характер. Так, при неуклонном росте заболеваемости в ряде экономически развитых стран отмечено снижение числа смертей от этого заболевания [1], что связано как с успехами ран-

ней диагностики, так и с совершенствованием системного адъювантного лечения. Кроме того, в результате эволюции лекарственной терапии медиана продолжительности жизни больных метастатическим РМЖ (мРМЖ), включенных в рандомизированные клинические исследования, также увеличивается [2, 3, 4]. Это сказывается и на результатах, полученных в клинической практике: если еще несколько лет назад по-

казатель пятилетней выживаемости при мРМЖ в общей популяции составлял 20% [5], то, по последним данным American Cancer Society, пять лет живут уже 27% пациенток [6].

Основой химиотерапии (ХТ) раннего и диссеминированного РМЖ являются антрациклины и таксаны (паклитаксел, доцетаксел). Препараты изучены в огромном количестве рандомизированных, нерандомизированных, проспективных, ретроспективных и наблюдательных клинических исследований и в настоящее время широко используются при различных молекулярно-генетических подтипах практически во всех адъювантных программах, а также в первой-второй линиях ХТ метастатической формы болезни.

Представленный обзор посвящен поиску оптимальных (наиболее эффективных и наименее токсичных) режимов введения паклитаксела при раннем и метастатическом раке молочной железы.

I. Ежедневный режим введений паклитаксела в терапии мРМЖ

Таксаны — важнейший компонент ХТ распространенной формы заболевания и применяются как в монорежиме, так и в составе лекарственных комбинаций. Показано, что полихимиотерапия (ПХТ) имеет преимущества по частоте объективного ответа [7, 8, 9, 10], однако не дает существенного выигрыша в выживаемости, сопровождаясь увеличением токсичности и ухудшением качества жизни. Комбинации целесообразно выбирать при наличии висцерального криза или если нужен быстрый контроль симптомов заболевания. В целом при мРМЖ предпочтение экспертов отдается последовательному применению цитостатиков в монорежимах (по крайней мере, начиная со 2-й линии терапии) [11].

Применительно к таксанам необходимо отметить, что, по данным мета-анализа, их комбинации с антрациклинами значительно увеличивают как общую эффективность лечения, так и время до прогрессирования болезни по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияют на продолжительность жизни [12]. В монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по эффективности и выживаемости [12]. Отсутствие различий по про-

должительности жизни в обоих случаях может быть связано с перекрестом (последующим назначением таксанов после прогрессирования на антрациклин-содержащих режимах).

По механизму действия таксаны представляют собой «митотические яды». Они обратимо связываются с b-субъединицей тубулина, димеры которого образуют микротрубочки, и блокируют деполимеризацию. В результате образуется избыток дефектных микротрубочек, что приводит к остановке митоза с последующим арестом клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки [13]. При этом повреждается только та часть опухолевых клеток, которая в момент проведения курса химиотерапии находится в фазе митоза. Очевидно, что, уменьшив интервалы между введениями (и, соответственно, увеличив частоту воздействий цитостатика), мы повысим эффективность лечения.

В одном из однокружных исследований II фазы были продемонстрированы хорошая переносимость и высокая эффективность ежедневных введений паклитаксела в виде 1-часовой инфузии по 80 мг/м². Лечение проводилось до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности, частота объективного эффекта в 1-й линии составила 33%, во 2-й — 25%. Отмечена низкая частота нежелательных явлений, включая и значительное уменьшение частоты развития алопеции [14].

Эти данные послужили основой для рандомизированного англо-кельтского исследования III фазы по сравнению стандартного и ежедневного режимов введения паклитаксела. Включено 569 больных метастатическим или местно-распространенным РМЖ, в первой группе паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м² с трехнедельным интервалом, всего шесть циклов (n=291), вторая группа получала паклитаксел ежедневно по 90 мг/м² в течение 12 нед. (n=278). Частота объективного ответа составила 27% (5% полных и 22% частичных регрессий) для трехнедельного и 43% (6% полных и 37% частичных регрессий) для ежедневного режимов соответственно (p=0,002). Медиана времени до прогрессирования — 22 нед. (95% ДИ 19,7–24,6 нед.) vs 23,9 нед. Соответственно (95% ДИ 20,7–26,7 нед.; отношение риска [HR] = 0,92, p=0,06).

В другом рандомизированном исследовании III фазы CALGB 9840 [16], включавшем 577 больных мРМЖ, еженедельный режим введения паклитаксела продемонстрировал достоверные преимущества перед стандартным трехнедельным дозированием как по частоте объективного ответа и времени до прогрессирования болезни, так и, самое главное, по продолжительности жизни больных (медианы ОВ 24 мес. vs 12 мес., $p=0,0092$). Кроме того, в этом исследовании была продемонстрирована возможность удобной (эффективной и безопасной) комбинации еженедельных введений паклитаксела с трастузумабом в подгруппе с HER-2-позитивным подтипом мРМЖ.

Таким образом, еженедельный режим 1-часовой инфузии превосходит стандартную схему назначения паклитаксела (трехчасовая инфузия один раз в три недели) при местнораспространенном и метастатическом РМЖ.

На первый взгляд, одним из возможных объяснений большей эффективности еженедельного режима может быть большая «плотность дозы» цитостатика: так, при еженедельных введениях паклитаксела по 70–80 мг/м² полученная за три недели доза препарата составит 210–240 мг/м². Однако простое увеличение разовой дозы таксана при стандартном введении один раз в три недели не приводило к повышению эффективности терапии мРМЖ. В проведенных ранее исследованиях увеличение разовой дозы паклитаксела (175 мг/м² vs 210 мг/м² vs 250 мг/м²) не улучшало клинические исходы [17]. Аналогично, простое уменьшение разовой дозы доцетаксела (100 мг/м² vs 75 мг/м² vs 60 мг/м²) не уменьшало эффективность лечения, так как существенно не влияло на продолжительность жизни и время до прогрессирования болезни; большая доза — 100 мг/м² — была ассоциирована только с увеличением частоты объективного ответа, а также фебрильной нейтропении [18].

Очевидно, что важнейшую роль в повышении эффективности паклитаксела сыграл именно режим еженедельных введений. К сожалению, в отношении доцетаксела такой путь улучшения результатов лечения оказался неудачным. Так, применение доцетаксела по 40 мг/м² в еженедельном режиме (в течение шести недель) в виде одночасовой инфузии сопровождалось высокой

частотой нейтропении (нейтропения III степени отмечена у 28% больных) [19], поэтому в настоящее время доцетаксел назначается, как правило, со стандартным трехнедельным интервалом.

В завершение раздела необходимо упомянуть исследование по прямому сравнению двух таксанов — паклитаксела и доцетаксела *при стандартном режиме введения препаратов один раз в три недели*. В группе доцетаксела отмечен выигрыш в эффективности [20], паклитаксел продемонстрировал преимущества в отношении токсичности, включая более низкую частоту фебрильной нейтропении и любых негематологических побочных явлений.

Таким образом, применение паклитаксела в режиме еженедельных введений позволяет повысить эффективность проводимого лечения. Режим отличается хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

С учетом полученных данных режим еженедельных введений паклитаксела был взят за основу для оценки эффективности антиангиогенного препарата бевацизумаб в первой линии терапии мРМЖ. В рандомизированное исследование III фазы E2100 было включено 722 пациентки, контрольная группа получала паклитаксел по 90 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни четырехнедельного цикла, в экспериментальной добавили бевацизумаб по 10 мг/кг один раз в две недели. Включение бевацизумаба достоверно увеличило частоту объективного ответа (22% vs 50%, $p<0,0001$) и выживаемость без прогрессирования болезни (медианы о5,8 vs 11,3 мес., HR=0,48) [21].

В отличие от комбинации двух цитостатиков, комбинация цитостатика и таргетного препарата не приводит к увеличению классических видов токсичности химиопрепаратов (так, в исследовании E2100 было отмечено высокое качество жизни больных, получавших еженедельный паклитаксел с бевацизумабом) [22]. Последующий мета-анализ, включавший пациентов из трех рандомизированных исследований бевацизумаба в первой линии ХТ мРМЖ показал, что в подгруппе с трижды-негативной формой заболевания добавление бевацизумаба достоверно увеличивает частоту объективного ответа с 23% до 42%, $p<0,0001$ и выживаемость без прогрессирования болезни (медианы ВВП 5,4 мес. vs 8,1 мес., $p<0,0001$), отмечена

также тенденция к увеличению общей выживаемости [23]. Кроме того, у пациенток, которые ранее получали адъювантную терапию с таксанами, добавление бевацизумаба к монотерапии первой линии достоверно увеличивало не только ВВП (медианы 6,2 мес. vs 10,7 мес., $p=0,0001$), но и общую выживаемость (медианы ОВ 21,3 мес. vs 26,9 мес., $p=0,0302$) [24]. **Таким образом, комбинация еженедельного паклитаксела и бевацизумаба может быть безопасным и эффективным вариантом выбора первой линии терапии мРМЖ, особенно у больных с трижды-негативным фенотипом.**

II. Паклитаксел в адъювантной терапии раннего РМЖ

Первоначально в нескольких больших рандомизированных исследованиях III фазы была доказана **целесообразность проведения четырех курсов паклитаксела в обычном режиме (с интервалом один раз в три недели) после четырех курсов стандартной химиотерапии по схеме AC или FAC.**

Так, в исследовании CALGB 9344, включавшем больных с метастазами в лимфоузлы, было показано, что проведение последовательной терапии — четыре цикла AC с различными дозами доксорубицина (60, 75 и 90 мг/м²) → четыре цикла паклитаксел 175 мг/м² по сравнению с только четырьмя курсами AC приводит к относительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВВП) на 17%. При медиане наблюдения 60 мес. абсолютная прибавка в ВВП составила 5%, абсолютное и относительное снижение риска смерти в группе с паклитакселем достигло 18% и 3% соответственно [25]. Наибольший выигрыш имели больные с отрицательными рецепторами эстрогенов. Увеличение разовой дозы доксорубицина не оказывало влияния на показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости (ОВ), однако приводило к увеличению токсичности.

Схожие данные были получены в исследовании NSABP B-28 [26], оценивающим эффективность добавления четырех курсов паклитаксела в дозе 225 мг/м² один раз в три недели к четырем курсам AC. В группе последовательной химиотерапии ХТ (4 AC → 4 паклитаксел) отмечены достоверные преимущества по БРВ и ОВ по сравнению со стандартным на тот мо-

мент лечением (четыре цикла AC). Различия, полученные в исследованиях CALGB 9 344 и NSABP B-28, могли объясняться, в том числе, и различным числом курсов ХТ (8 vs 4).

Еще в одном исследовании M.D. Anderson сравнили эффективность двух одинаковых по числу циклов программ адъювантной ХТ (только антрациклины или антрациклины + таксан). В первой группе больные получали восемь циклов FAC, во второй — четыре цикла FAC, затем 4 курса паклитаксела (250 мг/м² в течение 24 ч). После 60 мес. наблюдения в группе с паклитакселем зарегистрировано увеличение безрецидивной выживаемости на 3 % ($p=0,09$) [27].

В последующих больших рандомизированных исследованиях по адъювантной химиотерапии раннего РМЖ решались вопросы оптимального с точки зрения эффективности и безопасности режима применения паклитаксела.

Ключевое в этом отношении — исследование ECOG 1199 [28], которое включало 4 950 больных РМЖ N+ или N0 с высоким риском рецидива. После операции проводился первый этап антрациклин-содержащий ХТ (четыре курса AC), затем начинался этап с таксанами, больные рандомизировались на четыре группы:

- паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед. × 4 цикла;
- паклитаксел 80 мг/м² еженедельно × 12 введений;
- доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 нед. × 4 цикла;
- доцетаксел 35 мг/м² еженедельно × 12 введений.

Результаты представлены в табл. 1. **Наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования болезни и общей выживаемости были зарегистрированы в группах с еженедельным введением паклитаксела и стандартным (один раз в три недели) введением доцетаксела.** Режимы различались по профилю безопасности (для паклитаксела была характерна периферическая сенсорная нейропатия, для доцетаксела — гематологическая токсичность), что позволяет индивидуально выбрать таксан для конкретной пациентки.

Худшие результаты были зафиксированы при еженедельном введении доцетаксела и стандартном (один раз в три недели) введении паклитаксела (табл. 1). Кроме того, по данным рандомизированного исследования

III фазы N-SAS BC02, включавшем 1044 больных с I–IIIА стадиями РМЖ, паклитаксел при стандартном введении с интервалом один раз в три недели уступал доцетакселу в отношении выживаемости без прогрессирования болезни (ОР=0,81, 95% ДИ 0,57–1,14, $p=0,08$) [29]. Фебрильная нейтропения также ассоциировалась с доцетакселом, сенсорная нейропатия — с паклитакселом.

Попытка обойтись совсем без антрациклинов была предпринята в исследовании CALB 40101, представленном на ASCO 2013 г. Исследование имело достаточно сложный дизайн, одним из вопросов было сравнение адъювантной монотерапии паклитакселом (еженедельно или один раз в две недели) со схемой АС. В этом исследовании полный отказ от антрациклинов ассоциировался 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, $p=0,05$) [30].

Современная схема назначения паклитаксела в адъювантной терапии РМЖ предусматривает проведение на первом этапе четырех циклов по схеме АС с последующим еженедельным введением паклитаксела по 80 мг/м² × 12 введений. Режим отличается высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Кроме того, еще один дозовый режим еженедельных введений паклитаксела был изучен в рандомизированном исследовании III фазы GEICAM/2003–02. Включено 1 925 больных без метастазов в регионарных лимфоузлах, но с наличием одного из факторов риска рецидива (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, Gr 2/3, возраст моложе 35 лет) [31]. В контрольной группе про-

водили шесть курсов адъювантной химиотерапии по схеме FАС, в основной — четыре курса FАС, затем паклитаксел 100 мг/м² еженедельно × 8 введений. При медиане наблюдения 5,3 года добавление паклитаксела достоверно улучшало БРВ по сравнению с ХТ только по схеме FАС (пятилетняя БРВ 93% и 90%, HR=0,732, 95% ДИ 0,542–0,990; log-rank p -value=0,0423). Выбранная разовая доза паклитаксела была достаточно высокой для режима еженедельных введений (100 мг/м²).

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

В большом числе рандомизированных исследований III фазы показаны преимущества дозо-уплотненных режимов адъювантной химиотерапии (например, схемы АС с интервалом в две недели) по сравнению со стандартными трехнедельными интервалами у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива [32, 33, 34, 35, 36]. В мета-анализ 2010 г. были включены данные 11 989 больных из 10 рандомизированных программ, подтверждено достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости при проведении дозоуплотненной ХТ, однако выигрыш ограничивался опухолями с отрицательными рецепторами эстрогенов [37].

Одним из возможных альтернативных дозо-уплотненных режимов введения паклитаксела является его применение по 175 мг/м² в виде трехчасовой инфузии один раз в две недели. В рандомизированном исследовании III фазы NSABP В-38 [38] 4 894 больных ранним РМЖ

Таблица 1

Результаты исследования ECOG 1199

Параметр	Паклитаксел 1 раз в 3 нед. N=1253	Паклитаксел еженед. N=1231	Доцетаксел 1 раз в 3 нед. N=1236	Доцетаксел еженед. 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.

с метастазами в лимфоузлах были рандомизированы на три группы. В 1-й проводили стандартную дозо-уплотненную ХТ (четыре цикла АС, затем четыре цикла паклитаксел 175 мг/м² с интервалом две недели + профилактика Г-КСФ), во второй — интенсивную дозо-уплотненную ХТ (четыре цикла АС, затем четыре цикла паклитаксел 175 мг/м² + гемцитабин 2000 мг/м² с интервалом две недели + профилактика Г-КСФ). Третья группа получала шесть циклов ТАС с интервалом три недели (стандартная ХТ). Добавление гемцитабина не улучшало результаты лечения, показатели пятилетней БРВ составили 80,6 мес., 82,2 мес. и 80,1 мес. по группам соответственно, показатели 5-летней ОВ — 90,8 мес., 89,1 мес. и 89,6 мес. по группам соответственно, различия не достоверны.

Окончательный анализ по прямому сравнению двух дозо-уплотненных режимов адъювантной химиотерапии паклитакселом (80 мг/м² еженедельно 12 нед. или 175 мг/м² один раз в две недели — шесть циклов), проведенный в исследовании S0221, показал отсутствие различий в эффективности между группами: показатели пятилетней БРВ составили 82% и 81% соответственно [39]. Отмечены лучшая переносимость и большая безопасность режима еженедельных введений.

Паклитаксел в режиме еженедельных введений характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью, может широко использоваться в клинической практике у больных метастатическим раком молочной железы, в адъювантных программах при ранних формах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Globocan 2012: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Saad E., Katz A., Machado K/ and Buysse M. Post-Progression Survival (PPS) and Overall Survival (OS) According to Treatment Type in Contemporary Phase III Trials in Advanced Breast Cancer (ABC) // SABCS 2009, Abstr 5116.
3. Gennari A., Conte P.F., Rosso R. et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005, 104 (8): 1742–1750.
4. Dawood S.S. et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving > 2 years increasing over time? ASCO 2013, abstr. 524; JCO 2013, V31 (15S): part I. P. 12s.
5. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., et al: Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. // *J Clin Oncol* 2008, 26: 4891–4898.
6. American Cancer Society Web site Cancer Facts & Figures 2011 <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>
7. Fossati R., Confalonieri C., Torri V., et al: Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women // *J Clin Oncol* 1998, 16:3439–3460.
8. O'Shaughnessy J., David Miles, Svetislava Vukelja et. al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. // *JCO* 2002, 15: 2812–2823.
9. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G., et al: Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). *Proc. ASCO* 2004, 23: 5 (abstract 510).
10. Martin M., Ruiz A., Munoz M., et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(3): 219–225.
11. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii11–9.
12. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buysse M. et al. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients with Metastatic Breast Cancer. // *JCO* 2008, 26: 1980–1986.
13. Jordan M.A., Wilson F. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4: 253–265.
14. Perez et al. // *Proc. ASCO*. — 1999. — Abstr. 480.
15. Verill M.W., Lee J., Cameron D.A., et al. Anglo-Celtic IV: first results of a UK National Cancer Research Network randomized phase III pharmacogenetic trial of weekly compared to 3 weekly paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25:33s. Abstract LBA1005.
16. Seidman A., Berry D., Cirincione C., et al: CALGB 9840: Phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for T in HER-2 normal MBC // *Proc. ASCO* 2004 (*J Clin Oncol* 2004), 22: 6s (abstr 512).

17. *Winer E., Berry D.A., Woolf S., et al.* Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004, 22: 2061–2068.
18. *Harvey V., Mouridsen H., Semiglazov V. et al.* Phase III Trial Comparing Three Doses of Docetaxel for Second-Line Treatment of Advanced Breast Cancer. *JCO*, Nov 1, 2006, 4963–4970.
19. *Burstein H., Manola J., Younger J. et al.* Docetaxel Administered on a Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1212–1219.
20. *Jones S.E., Overmoyer B. et al.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5542–51.
21. *Miller K., Wang M., Gralow J. et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
22. *Wagner L., Wang M., Miller K. et al.* Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): S239 (abstr.).
23. *O'Shaughnessy J., et al.* *Cancer Res* 2010, 70 (24 suppl): abstract P6–12–03.
24. *Miles D.W., et al.* *Ann Oncol* 2010, 21 (suppl 6): abstr.279 PD.
25. *Henderson I. et al.* // *JCO*. 2003. V. 21. N 6. 976–983.
26. *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.
27. *Buzdar A. et al.* // *Clin. Cancer Res.* 2002. N 8. 1073–1079.
28. *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
29. *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.
30. *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.
31. *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.
32. *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.
33. *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.
34. *Kummel S., Krockner 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.
35. *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.
36. *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.
37. *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.
38. *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.
39. *Budd G.T., Barlow W.E., Moore H.C.C. et al.* S0221: Comparison of two schedules of paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31 (suppl); abstr CRA1008.