

Интенсифицированная неoadъювантная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинаций паклитаксела с гемцитабином и доцетаксела с доксорубицином при местно-распространенном раке молочной железы

И.В. Фрай, В.А. Горбунова, Н.И. Переводчикова, В.П. Лetyагин, О.А. Анурова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», Москва

Контакты: Инесса Витальевна Фрай inessa_frey@mail.ru

Разработанный режим химиотерапии (ХТ) паклитакселем и гемцитабином с сокращением интервала между циклами до 2 нед позволяет в 1,5 раза сократить сроки проведения предоперационного лечения и может быть изучен далее в неoadъювантной ХТ операбельного рака молочной железы. Интенсифицированная ХТ в режиме паклитаксел 175 мг/м² 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² 1-й день, доцетаксел 70 мг/м² 1-й день + доксорубин 60 мг/м² 1-й день + колониестимулирующий фактор каждые 2 нед обладает высокой клинической эффективностью и удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, dose-dense химиотерапия, паклитаксел, гемцитабин, доцетаксел, доксорубин, неoadъювантная химиотерапия

Intensified dose-dense neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel-gemcitabine and docetaxel-doxorubicin combinations for locally advanced breast cancer

I.V. Frai, V.A. Gorbunova, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, O.A. Anurova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The developed chemotherapy (CT) regimen with paclitaxel and gemcitabine with the interval being reduced between the cycles up to 2 weeks can shorten the time of preoperative treatment 1.5-fold and may be further investigated in the neoadjuvant CT for inoperable breast cancer. Intensified CT in the regimen of paclitaxel 175 mg/m² one day, gemcitabine 2000 mg/m² one day, docetaxel 70 mg/m² one day + doxorubicin 60 mg/m² one day + colony-stimulating factors every 2 weeks has a high clinical effectiveness and a satisfactory tolerability.

Key words: locally advanced breast cancer, dose-dense chemotherapy, paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, doxorubicin, neoadjuvant chemotherapy

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место (26% всех случаев рака в развитых странах). Каждый год в мире регистрируется > 1 млн новых случаев РМЖ и погибает > 400 000 женщин. По приблизительным подсчетам, ежегодно в Европе заболеваемость РМЖ составляет 109,9 на 100 000, смертность — 38,4 на 100 000 женщин. Эти показатели заметно варьируют в разных географических областях [1].

В России в структуре новообразований РМЖ занимает 1-е место (20,0%). В 2008 г. в России зарегистрировано 52 469 новых больных РМЖ. По сравнению с 2003 г. прирост составил 13,4%. В структуре онкологической заболеваемости женского населения РМЖ занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 40–69 лет и 85 лет и старше; 2-е — в возрастной группе 15–39 лет (после рака шейки матки (РШМ)). Максимальная доля РМЖ — в возрастной группе 40–54 лет (29,4%) с показателем заболеваемости 68,8% на 100 000 населения [1].

Около 26% больных РМЖ в России впервые обращаются за лечебной помощью в III стадии болезни (T3N1M0, T0-3N2-3M0, T4N0-3M0), что относится

к местно-распространенному (МР) процессу. Понятие МР РМЖ включает в себя: опухоль > 5 см в наибольшем измерении; образования меньших размеров, однако занимающие большую часть маленькой молочной железы (МЖ) или первичные опухоли любого размера, прямо распространяющиеся на кожу МЖ или грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, исключая грудные мышцы), вызывая изъязвление, отек, или сопровождающиеся появлением сателлитов в коже МЖ, метастазами в смещаемых или фиксированных друг с другом (или с другими структурами), подмышечными лимфатическими узлами (ЛУ) на стороне поражения, либо клинически определяемыми метастазами во внутренние грудные или надключичные ЛУ на стороне поражения [2]. Фиксация опухоли к грудной стенке, изъязвление опухоли, отек и краснота кожи МЖ существенно отягощают прогноз болезни и относятся к признакам неоперабельности опухолевого процесса [3, 4].

У больных с МР заболеванием любой стадии 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет > 50%, а 10-летняя — около 35% [5].

Таблица 1. Неoadьювантная химиотерапия отечно-инфильтративного и МР РМЖ (без трастузумаба) (начало)

Источник	Год	n	Группа больных	Режим ХТ	ППЭ, %	ОЭ, %	5-летняя БРВ	5-летняя ОВ
Hortobagyi et al. [23]	1988	174	МР РМЖ	FAC	16,7	НД	84 % (для IIIa), 33 % (для IIIb)	84 % (для IIIa), 44 % (для IIIb)
Perloff et al. [24]	1988	113	МР РМЖ и ОИ РМЖ	CAFVP	НД	72,7	НД	НД
Pierce et al. [25] and Low et al. [26]	1992, 2004	107	МР РМЖ и ОИ РМЖ	CAFМ	29	57	НД	61 % (для IIIa), 36 % (для ОИ РМЖ),
Colozza et al. [16]	1996	31	МР РМЖ и ОИ РМЖ	CAP	8	76,7	29 % (6 лет)	28 % (6 лет)
Ueno et al. [27]	1997	172	ОИ РМЖ	FAC, FACVP, FACVP ± MV	НД, НД, НД	74	32 %	40 %
Clark et al. [28]	1998	34	МР РМЖ	A	21	65	77 % (3 года)	88 % (3 года)
Kuerer et al. [29]	1999	372	МР РМЖ	FAC	12	НД	НД	НД
Cristofanilli et al. [30]	2001	42	ОИ РМЖ	FAC±T	14	81	НД	НД
Favret et al. [31]	2001	64	МР РМЖ	FAC	НД	92	58 %	75 %
Smith et al. [17] and Heys et al. [32]	2002 2001	50 47	МР РМЖ	CVAP, CVAP + доцетаксел	16; 34	66; 94	77 % (3 года), 90 % (3 года)	84 % (3 года), 97 % (3 года)
Harris et al. [33]	2003	54	ОИ РМЖ	CMF or FAC	30	52	49 %	56 %
McIntosh et al. [34]	2003	166	МР РМЖ	CVAP	15	75	НД	НД
Therasse et al. [35]	2003	448	МР РМЖ	CEF, EC + филграстим	14; 20	79,9; 85,7	НД, НД	53 %, 51 %
Espinosa et al. [36]	2004	51	МР РМЖ и ОИ РМЖ	ЕТ	18	78	НД	НД
Ezzat et al. [37]	2004	126	МР РМЖ	PC	16	91	63 %	85 %
Gajdos et al. [38]	2004	138	МР РМЖ	CMF or CAF	13	53	46 %	55 %

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ сопровождается отеком и/или гиперемией кожи МЖ. При первичной ОИФ РМЖ развивается диффузное распространение опухоли по тканям МЖ с наличием опухолевых эмболов в лимфатической системе МЖ, для нее характерны отсутствие выявляемого первичного опухолевого узла и плохой прогноз [6, 7]. Сходный прогноз наблюдается и при вторичной ОИФ, т.е. узловой форме РМЖ, сопровождающейся вторичным отеком кожи.

С появлением отека кожи МЖ РМЖ на 100 % становится системной болезнью, и его лечение невозможно без системной терапии. Характеристики болезни, относящиеся к критериям Т и N по системе TNM, оказываются самыми сильными прогностическими признаками, так же, как и биологические характеристики опухоли (рецепторы гормонов и HER2). Общая и безрецидивная выживаемость выше у боль-

ных с люминальным (рецепторположительным) типом [8–12].

Комплексная терапия МР РМЖ состоит в последовательном назначении системной терапии и локального воздействия. Использование системной терапии позволяет добиться уменьшения размеров опухоли и улучшить условия для проведения радикального локального лечения, а также с учетом неблагоприятного прогноза у этой группы пациентов, добиться улучшения отдаленных результатов лечения.

По определению С. Naagensen, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но возможность достижения с помощью операции стойкого местно-регионарного контроля болезни [13].

К преимуществам неoadьювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и уменьшение объема вы-

Таблица 1. Неоадьювантная химиотерапия отечно-инфильтративного и МР РМЖ (без трастузумаба) (окончание)

Источник	Год	n	Группа больных	Режим ХТ	ППЭ, %	ОЭ, %	5-летняя БРВ	5-летняя ОВ
Lebowitz et al. [39]	2004	30	МР РМЖ	Доцетаксел + капецитабин	10	90	НД	НД
de Matteis et al. [40]	2002	30	МР РМЖ + ОИ РМЖ	ЕТ	13,3	76,7	НД	НД
Shen et al. [41]	2004	33	МР РМЖ + ОИ РМЖ	НД	12	85	70 %	78 %
Thomas et al. [42]	2004	193	МР РМЖ	VACP	12,2	83,4	51 %	60 %
Erol et al. [43]	2005	74	МР РМЖ	CMF	18,9	88	52 %	79,9 %
Gradishar et al. [44]	2005	45	МР РМЖ	Доцетаксел	10	49	НД	80 %
Tham et al. [45]	2005		МР РМЖ	Доцетаксел	20		НД	78 % (2 года)
Veyret et al. [46]	2006	102	ОИ РМЖ	FEC-ВД	14,7	91,1	35,7 % (10 лет)	41,2 % (10 лет)
Ellis et al. [47]	2006	265	МР РМЖ и ОИ РМЖ	АС + Т, метрономная АС + Т	17; 26	НД, НД	НД, НД	НД, НД
Villman et al. [48]	2007	41	МР РМЖ и ОИ РМЖ	ECX	19	74	НД	НД
Von Minckwitz et al. [49]	2008	1390	МР РМЖ и ОИ РМЖ	TAC	22,2	100	НД	НД
Manga et al. [50]	2009	60	МР РМЖ и ОИ РМЖ	ATX	8,3 %	77 %	76 % (3 года)	90 % (3 года)

Примечание. ППЭ — полный патоморфологический эффект; ОЭ — объективный эффект; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — объективная выживаемость; ОИ РМЖ — отечно-инфильтративный РМЖ; ЛТ — лучевая терапия; НД — нет данных; SAFVP — циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил + винкристин ± преднизолон; FAC — 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид; VP — винкристин + преднизолон; CMF — циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил; CAF — циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил; MV — метотрексат + винбластин; FEC — 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфамид; А — доксорубин; АС — доксорубин + циклофосфамид; Т — паклитаксел; CAP — циклофосфамид + доксорубин + цисплатин; CAFM — циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил + метотрексат; CVAP — циклофосфамид + винкристин + доксорубин + преднизолон; ЕТ — эпирубин + доцетаксел; РС — паклитаксел + цисплатин; VACP — винкристин + доксорубин + циклофосфамид + преднизолон; ATCAP — циклофосфамид + доксорубин + цисплатин + доксорубин + доцетаксел; ЕС — эпирубин + циклофосфамид; CEF — циклофосфамид + эпирубин + 5-фторурацил; TAC — доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид; ETX — эпирубин + доцетаксел + капецитабин; ATX — доцетаксел + доксорубин + капецитабин.

полнения оперативного этапа (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), определение чувствительности опухоли к проводимой лекарственной терапии как клинически, так и по патоморфозу опухоли, увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ [14].

Термин «неоадьювантная терапия» подразумевает проведение системной терапии перед началом локального лечения (операции или лучевой терапии по радикальной программе) [15] и по своей сути объединяет 2 разных подхода. Первый, когда системная терапия проводится предоперационно у заведомо операбельных больных, которым после окончания химиотерапии (ХТ) будет в обязательном порядке выполнена операция. Этот подход в русскоязычной литературе получил название предоперационной ХТ. Целью предоперационной ХТ у заведомо операбельной больной является уменьшение размеров опухоли для выполне-

ния органосохраняющего лечения, воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания. Второй подход — это проведение системной терапии у заведомо или условно неоперабельных больных с целью достижения регрессии опухоли для последующего успешного выполнения локального лечения. При этом возможность локального лечения будет определяться эффектом проведенной ХТ. Такая ХТ носит название индукционной. Таким образом, под термином «неоадьювантная химиотерапия» объединены предоперационная и индукционная ХТ, которые проводятся различным группам больных и преследуют различные цели.

Сводные данные по степени полного патоморфологического эффекта (ППЭ) при проведении различных комбинаций предоперационной ХТ ОИ и МР РМЖ представлены в табл. 1. Цифры разнятся от 8 % при ХТ по схеме циклофосфамид + доксорубин + циспла-

тин [16] до 34% при ХТ по схеме CVAP + доцетаксел [17]. В последнее время появились данные о том, что степень патоморфологического эффекта зависит от биологических особенностей опухоли. ППЭ чаще регистрируется у больных с рецепторотрицательным статусом, в то время как у больных с положительными рецепторами эстрогена и прогестерона полная морфологическая регрессия опухоли встречается значительно реже.

Рост большинства солидных опухолей замедляется по мере увеличения их массы. На ранней стадии скорость роста опухоли максимальна, и ХТ должна быть наиболее эффективна: доля погибших опухолевых клеток в небольших опухолях больше, а в перерывах между курсами опухоль растет быстрее. Это представляет собой сущность гипотезы Гомпертца [18].

В 1964 г. Н. Skipper и F. Schabel описали экспоненциальный характер роста опухолевых клеток и показали способность к формированию резистентных к лекарственным влияниям клонов клеток, используя в качестве модели линию мышиной лейкемии L1210 [19]. В 1971 г. Н. Skipper развил математическую модель и попытался объяснить роль ХТ в кинетике роста клеток опухоли. По его модели, доза вводимой ХТ всегда необратимо повреждает определенную фракцию опухолевых клеток [20].

Основываясь на клинических данных, свидетельствующих о том, что у больных ранним или МР РМЖ, несмотря на проводимую ХТ, все равно возникает рецидив, L. Norton и R. Simon сделали вывод о том, что в промежутке между курсами ХТ опухолевые клетки способны к возобновлению роста. L. Norton и R. Simon предположили, что для повышения эффективности ХТ необходимо разработать такие методы, которые не позволили бы опухолевым клеткам возобновить свой рост в промежутке между циклами ХТ и увеличили бы количество погибших клеток путем введения максимальных доз цитостатиков [21, 22].

В связи с вышесказанным, учащение курсов ХТ должно уменьшить массу остаточной опухоли и ускорить время достижения эффекта. Интенсификация режима приводит к тому, что у опухолевых клеток нет возможности возобновить свой рост, и количество погибших опухолевых клеток таким образом увеличивается. Интенсивность дозы определяется как количество препарата, вводимого в единицу времени, и выражается в миллиграммах на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) в неделю. Учащенное введение цитостатиков путем уменьшения интервалов между курсами называется интенсифицированной (дозоуплотненной, уплотненной, учащенной, интенсивной) ХТ. При этом ряд режимов уплотненной ХТ проводят с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Поддержка кроветворения Г-КСФ позволяет увеличить интенсивность дозы препаратов,

что может привести к повышению эффективности ХТ [25, 26].

Задачей нашего исследования являлась попытка улучшить результаты лечения у больных с исходно неоперабельным МР РМЖ путем использования комбинированной ХТ в изученном ранее уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед. В наше исследование включено 2 группы больных МР РМЖ. Комбинацию паклитаксела с гемцитабином получали 26 пациентов и 25 — комбинацию доксорубина с доцетакселом. Всем больным 2-й группы вводили Г-КСФ, в 1-й группе Г-КСФ использовался при лечении 3 пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены больные МР РМЖ ($n = 51$), из них 26 пациенток (33–75 лет, средний возраст — 53,2) лечили паклитакселом и гемцитабином, 25 (27–73 года, средний возраст — 49,1) лечили доксорубином и доцетакселом. Все больные ранее не получали ХТ и имели морфологически подтвержденный РМЖ. По классификации TNM, в группе паклитаксела с гемцитабином ($n = 26$): с критерием Т4 было 80,7% больных, с Т3 — 11,5%, с Т2 — 7,75%, с N3 — 46%, с N2 — 19,2%, с N1 — 23%, с N0 — 11,5%; в группе доксорубина и доцетаксела: с Т4 — 17 (68%) больных, с Т3 — 6 (24%), с Т2 — 2 (8%), с N3 — 7 (28%), с N2 — 4 (16%), с N1 — 11 (44%), с N0 — 3 (12%). Все больные были проконсультированы хирургом и 47 из них признаны неоперабельными. Всем выполняли кор-биопсию с определением иммуногистохимического (ИГХ) рецепторного статуса, экспрессии HER2. Функциональный статус по ECOG (ФС) был от «0» до «2». Все больные имели измеримый или оцениваемый очаг, достаточный резерв костного мозга, нормальные функции почек и печени, удовлетворительные показатели общего и биохимического анализов крови. Из них 26 получали комбинацию паклитаксела с гемцитабином каждые 2 нед, 25 — доцетаксела с доксорубином и Г-КСФ каждые 2 нед. При проведении ХТ паклитакселом и гемцитабином Г-КСФ использовался у 3 больных с профилактической целью.

Режим лечения был следующим. Паклитаксел вводили в дозе $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день в виде 3-часового внутривенного (в/в) вливания с последующим введением гемцитабина $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ 30-минутной в/в инфузией в 1-й день каждые 2 нед. Паклитаксел всегда вводили до гемцитабина, используя следующую схему премедикации и профилактики рвоты: дексаметазон в дозе 20 мг перорально или внутримышечно за 12 ч и в/в за 1 ч до паклитаксела; димедрол в дозе 50 мг в/в за 30 мин до паклитаксела и циметидин 300 мг в/в за 30 мин до паклитаксела.

Таблица 2. Морфологические критерии патоморфоза опухоли при ХТ и/или лучевой терапии по адаптированной шкале Лавниковой—Miller—Payne

Степень патоморфоза	Основной критерий: общая структура опухоли	Вспомогательные критерии: состояние клеток и др.
0	Опухоль МЖ без признаков лечебного патоморфоза или с незначительными изменениями в отдельных опухолевых клетках	Паренхима опухоли полностью сохранена
I	Дистрофические изменения в части опухолевых клеток (до 30 %)	Несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия части клеток
II	Изменение опухоли МЖ: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы), для некоторых — увеличение некрозов. Признаки лечебного патоморфоза в опухоли МЖ выявляются в пределах 30–90 %	Резкий полиморфизм и дистрофия клеток, в ряде опухолей — появление гигантских полиморфных многоядерных клеточных форм
III	Резкое нарушение опухоли: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза. Выраженные признаки лечебного патоморфоза в опухоли МЖ > 90 % в виде единичных дистрофически измененных раковых клеток	Клетки в состоянии дистрофии и атипии
IV	Полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухоли или специфические для некоторых опухолей ее «следы» (роговые массы, костные балки и др.)	—

Доксорубин вводился в дозе 60 мг/м² в 1-й день в форме струйного в/в вливания с последующим введением доцетаксела 70 мг/м² в форме 1-часового в/в вливания в 1-й день. Лечение повторяли каждые 2 нед, с 3-го по 7-й дни каждого курса — лейкостим подкожно (п/к) 5 мкг/кг. Доксорубин всегда вводили до доцетаксела с премедикацией дексаметазоном.

Так как комбинация доцетаксела с доксорубином обладает высоким миелосупрессивным побочным действием, с 3-го по 7-й дни каждого курса ХТ по этой схеме использовался КСФ. Количество курсов варьировало от 2 до 6 (при отсутствии признаков прогрессирования заболевания, удовлетворительной переносимости цитостатиков, нарастании эффекта лечение продолжали до 6 курсов).

Целью применения лейкостима являлось сокращение продолжительности нейтропении II–IV степени и уменьшение ее выраженности для соблюдения 2-недельного интервала между введениями цитостатиков. Лейкостим применяли в дозе 5 мкг/кг в сутки п/к введением не ранее чем через 24 ч после введения цитостатиков, до нормализации показателей крови.

У всех больных, удовлетворявших критериям, получивших по крайней мере 1 курс ХТ, оценивали токсичность в соответствии с рекомендациями оценки токсичности NCI CTC. Оценка эффективности лечения выполнялась в соответствии с критериями RECIST. Оценка степени патоморфологического ответа производилась по шкале Лавниковой—Miller—Payne (табл. 2).

При достижении операбельного состояния пациенткам производилась операция: радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц или радикальная резекция. Далее адъювантное лечение осуществляли в зависимости от характеристик опухоли — 4 курса ХТ по схеме FAC всем больным, дистанционная лучевая терапия при отсутствии противопоказаний, гормонотерапия при положительном рецепторном статусе, терапия герцептином в течение 1 года при гиперэкспрессии HER2. Эндокринная терапия проводилась больным с рецепторположительными по рецепторам эстрогенов и/или рецепторам прогестерона опухолями и состояла в назначении тамоксифена по 20 мг в сутки на протяжении 5 лет и исключении функции яичников (у больных репродуктивного периода), больным в постменопаузе назначались ингибиторы ароматазы 3-го поколения.

Результаты

Пациентки с МР опухолевым процессом ($n = 26$) получили лечение по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день в форме 3-часового в/в вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в форме 30-минутного в/в введения в 1-й день 14-дневного цикла. КСФ вводился 3 больным с профилактической целью при выявлении нейтропении II–III степени для соблюдения 2-недельного интервала между введениями цитостатиков. Всего было проведено 111 курсов ХТ. Среднее количество курсов на каждую больную — 4,3 (3–6 курсов).



Рис. 1. Распределение больных по частоте объективного эффекта, режим паклитаксел + гемцитабин каждые 2 нед

Пятнадцати больным было проведено по 4 курса ХТ. Объективный эффект лечения составил 69,2% (из них 65,8% — частичная регрессия, 3,8% — полная). При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 27% больных, прогрессирование опухолевого процесса — у 3,8%. Данные об эффективности ХТ по схеме паклитаксел + гемцитабин представлены на рис. 1.

Опухолевый процесс переведен в операбельное состояние у 22 (88%) из 25 пациенток. При этом у 4 из 7 больных со стабилизацией процесса был минимальный эффект (< 30% по RECIST), позволивший перевести опухолевый процесс в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 22 пациенткам. В одном случае, в связи с полным ответом на лечение, было решено ограничиться последующей лу-

чевой терапией на фоне гормонотерапии. У 2 пациенток с недостаточным ответом на проведенное лечение после дополнительного лечения в виде предоперационной лучевой терапии и еще у 1-й больной (со стабилизацией процесса) после проведения еще 4 курсов ХТ по схеме FAC опухолевый процесс был переведен в операбельное состояние. Им также была выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень выявлена у 2 (9%) больных, III степень — у 3 (14%) больных, II степень — у 10 (45,5%) больных, I степень — у 6 (27%) больных, 0 степень — у 1 (4,5%) больной.

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 20 больных, из них IV степень отмечена у 5 (25%) больных, III — у 2 (10%) больных, II — у 4 больных (20%), I — у 4 больных (20%), 0 степень — у 5 больных (25%). Отек, оцененный патоморфологически, до лечения выявлен был у 20 (90%) из 22 больных, после лечения — у 8, следовательно, у 60% больных на фоне проведенной ХТ ушел отек.

Эффективность в зависимости от рецепторного статуса и HER2 представлена в табл. 3.

При анализе зависимости патоморфологических изменений от биологических характеристик опухолей по данным ИГХ установлено, что эффективность представленной комбинации в группе больных с трижды негативным РМЖ составила 75%, из 3 больных с эффектом у 1 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в метастатических ЛУ, еще у 1 больной — только в ЛУ (см. табл. 2). В группе больных с опухолью с положительными гормональными рецепторами эффективность составила 63,2%, из 12 больных с эффектом лишь у 1 был выявлен патоморфоз IV степени в опухоли и в метастатических ЛУ. У 2 больных ЭР/ПР+, HER2+ РМЖ был полный морфологический ответ в ЛУ. Спектр выявленной гематологической токсичности при проведении данного режима представлен в табл. 4.

Лейкопения II степени была выявлена у 3 (11,5%) больных, лейкопения III степени — у 2 (7,7%). Лишь у 3 больных потребовалось дополнительное введение КСФ с 3-го по 7-й дни курса ХТ для соблюдения интервала между введениями цитостатиков. Ни одного случая фебрильной нейтропении не было выявлено. Однако у 1 больной через 1 нед после 3-го курса ХТ возникло инфекционное осложнение — пневмония.

Наиболее выраженными побочными явлениями данной комбинации явились гепатотоксичность (максимально — III степень: 19,2% случаев) и нейротоксичность (II степень: 19,2%). Гепатотоксичность проявлялась чаще всего в виде повышения трансаминаз, нейротоксичность — в виде периферической полинейропатии. Костно-мышечная боль возникла более чем у половины больных. Более подробное распределение неге-

Таблица 3. Эффективность в зависимости от рецепторного статуса в группе паклитаксела и гемцитабина, n = 26

Рецепторы	Объективный эффект, n (%)	ППЭ в опухоли, n (%)	ППЭ в ЛУ, n (%)
ЭР/ПР ⁻ ; HER2 ⁻ ; n = 4	3 (75)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ ; HER2 ⁻ ; n = 19	12 (63.2)	1 (5.3)	1 (5.3)
ЭР/ПР ⁻ ; HER2 ⁺ ; n = 1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
ЭР/ПР ⁺ ; HER2 ⁺ ; n = 2	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Всего	18 (69,2)	2 (7,7)	5 (19,2)

матологической токсичности по степеням представлено в табл. 5.

Вследствие побочных явлений пришлось увеличить интервал между курсами ХТ на 1 нед у 2 больных: у 1-й — после 3-го курса, у 2-й — после 4-го. Редуцировать дозы ХТ пришлось у 5 больных, из них у 4 (80 %) вследствие гепатотоксичности III степени и лишь у 1 — из-за периферической нейропатии II степени. В 1 случае дозы обоих препаратов редуцировались на 25 %

Таблица 4. Побочные явления (гематологические)

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Анемия	—	—	—	—
Лейкопения	2 (7,7)	3 (11,5)	—	—
Тромбоцитопения	1 (3,8)	—	—	—
Нейтропения	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	—
Фебрильная нейтропения	—	—	—	—

Таблица 5. Побочные явления (негематологические)

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	1 (3,8)	1 (3,8)	—	—
Стоматит	—	—	—	—
Артралгия/миалгия	8 (31)	7 (27,2)	—	—
Астения	12 (46)	2 (7,7)	—	—
Аллергическая реакция в месте введения	1 (3,8)	—	—	—
Периферическая полинейропатия	6 (23)	5 (19,2)	—	—
Гепатотоксичность	6 (27)	5 (19,2)	5 (19,2)	—
Сердечная токсичность	1 (3,8)	—	—	—
Кожная токсичность в виде сыпи	—	2 (7,7)	—	—
Пневмония	1 (3,8)	—	—	—

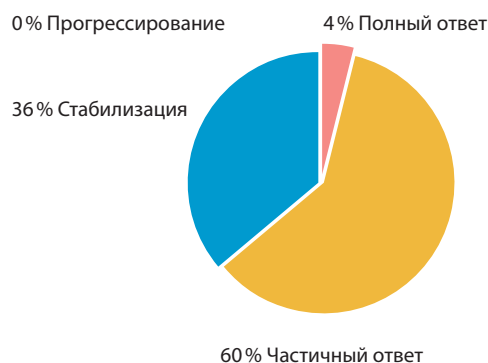


Рис. 2. Распределение больных по частоте объективного эффекта, режим доцетаксел + доксорубин + КСФ каждые 2 нед

у 2 пациенток при проведении 4-го курса, при проведении 5-го курса — также у 2 пациенток. У 2-й больной редуцировалась только доза паклитаксела при проведении 4-го курса ХТ.

Больные с МР РМЖ ($n = 25$) получили ХТ по схеме: доксорубин в дозе 60 мг/м² в 1-й день в/в струйно с последующим введением доцетаксела 70 мг/м² в форме 1-часового в/в введения в 1-й день. Профилактическая поддержка лейкоцитом п/к по 5 мкг/кг с 3-го по 7-й дни каждого курса проводилась всем больным, начиная с 1-го курса. Лечение повторяли каждые 14 дней. Всего было проведено 100 курсов ХТ. Большинству пациенток ($n = 19$) было проведено по 4 курса ХТ.

Объективный эффект лечения составил 64 %, из них 60 % — частичная ремиссия, 4 % — полная. У 8 пациенток был получен минимальный ответ (< 30 % по RECIST), который, однако, позволил перевести опухоль в операбельное состояние. При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 36 % больных, данные представлены на рис. 2.

Исходно неоперабельный РМЖ имела 21 из 25 больных. Данное сочетание позволило у 20 из 21 больной с исходно неоперабельным РМЖ (95 %) перевести опухоль в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 23 больным и 1 — радикальная резекция. У 1 больной после дополнительного лечения в виде облучения также выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 24 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 4 (17 %) больных, III степень у 5 (21 %) больных, II степень — у 11 (46 %) больных, I степень — у 4 (17 %) больных.

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 21 больной, из них IV степень отмечена у 11 (52 %) больных, III — у 2 (9,5 %) больных, II — у 4 (19 %) больных, I — у 3 (14 %) больных, 0 степень — у 1 (4,5 %) больной.

Отек до лечения был выявлен у 16 (67 %) больных, после лечения — у 8 (33 %). У 4 больных с ППЭ в опухоли был выявлен ППЭ и в ЛУ.

Таблица 6. Эффективность в зависимости от рецепторного статуса в группе доцетаксела и доксорубицина, $n = 25$

Рецепторы	Объективный эффект, n (%)	ППЭ в опухоли, n (%)	ППЭ в ЛУ, n (%)
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ $n = 4$	3 (75)	2 (50)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ $n = 20$	13 (65)	1 (5)	7 (35)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ $n = 1$	0 (0)	1 (100)	1 (100)
<i>Всего</i>	16 (64)	4 (16)	10 (40)

У единственной пациентки с гиперэкспрессией HER2 и положительными рецепторами (люминальный тип В), со стадией T4N1M0 после 4 курсов ХТ доцетакселом и доксорубицином выявлена IV степень лечебного патоморфоза, как в опухоли, так и в ЛУ.

Эффективность представленной комбинации ХТ в группе трижды отрицательных больных РМЖ составила 75 %, из 3 больных с эффектом лечения у 2 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в ЛУ (табл. 6). В группе больных с положительными гормональными рецепторами эффективность составила 65 %, у 7 из 13 больных с эффектом был выявлен патоморфоз IV степени в ЛУ, и лишь у 1 из них – в опухоли.

Побочные эффекты, выявленные при проведении ХТ доксорубицином и доцетакселом у больных МР РМЖ, представлены в табл. 7 и 8. Из гематологических наиболее серьезной явилась нейтропения IV степени в 20 % случаев, IV степени – у 16 % больных, в том числе фебрильная – у 8 %.

Таблица 7. Побочные явления (гематологические) в группе доцетаксела и доксорубицина, $n = 25$

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Анемия	1 (4)	—	—	—
Лейкопения	—	5 (20)	4 (16)	4 (16)
Нейтропения	1 (4)	4 (16)	4 (16)	5 (20)
Фебрильная нейтропения	—	—	2 (8)	—

Из негематологических побочных явлений наиболее частыми были боли в мышцах и костях II степени – 24 %, астения II степени – 17 % и тошнота II степени также 17 %. Стоматит II степени возник у 9 % больных, аллергическая реакция в виде отека и гиперемии в месте введения – у 9 % пациенток. Увеличение интервала между курсами ХТ вследствие побочных явлений произведено у 2 больных, редукция доз химиопрепаратов – у 2 больных. У 10 больных курс введений КСФ пришлось пролонгировать до 7 дней, а у 1 пациентки – до 10 дней. Из них пролонгировать интервал между введениями цитостатиков на неделю, несмотря на дополнительную поддержку КСФ, пришлось у 2: у 1 – после 3-го курса ХТ, у 2-й – после 4-го. Также у этих 2 пациенток произвели редукцию доз химиопрепаратов на 25 % после 3-го и 4-го курса соответственно.

Время наблюдения за больными в группе паклитаксела с гемцитабином составило от 11 до 28 мес (медиана – 20 мес). За этот период прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 3 больных. У одной из них после лечения гемцитабином и паклитакселом опухоль не была переведена в операбельное состояние, радикальная мастэктомия была выполнена лишь после дополнительного курса лучевой терапии. Прогрессирование у данной больной было отмечено через

Таблица 8. Побочные явления (негематологические) в группе доцетаксела и доксорубицина, $n = 25$

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	8/3 (32/12)	4/1 (17/4)	—	—
Стоматит	—	2 (8)	—	—
Эзофагит	1 (4)	—	—	—
Диарея	—	1 (4)	—	—
Артралгия/миалгия	4 (17)	6 (24)	—	—
Астения	8 (32)	4 (17)	—	—
Аллергическая реакция в месте введения	—	2 (8)	—	—
Слезотечение	2 (8)	—	—	—
Синдром задержки жидкости	1 (4)	—	—	—
Кожная токсичность в виде сыпи	—	2 (8)	—	—

Таблица 9. Эффективность 2 уплотненных режимов неоадъювантной ХТ

Рецепторы, HER2	ПЭ, <i>n</i> (%)	ЧЭ, <i>n</i> (%)	СТ, <i>n</i> (%)	ПР, <i>n</i> (%)	Переведение в операбель- ное состоя- ние, <i>n</i> (%)	Патоморфоз в опухоли, <i>n</i> (%) (<i>n</i> ₁ = 22, <i>n</i> ₂ = 24)					Патоморфоз в ЛУ, <i>n</i> (%) (<i>n</i> ₁ = 20, <i>n</i> ₂ = 20)				
						0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Паклитаксел (175 мг/м ² в 1-й день, в/в) + гемцитабин (2000 мг/м ² в 1-й день, в/в) каждые 2 нед															
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ <i>n</i> = 4	—	3 (75)	1 (25)	—	3 (75)	—	—	1 (33)	1 (33)	1 (33)	—	1 (33)	—	—	1 (33)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ <i>n</i> = 19	1 (5,3)	11 (58)	6 (31,6)	1 (5,3)	17 (89,5)	1 (6)	5 (29)	9 (53)	—	1 (6)	5 (29)	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,7)	1 (6)
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁺ <i>n</i> = 1	—	1 (100)	—	—	1 (100)	—	1 (100)	—	—	—	—	—	1 (100)	—	—
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ <i>n</i> = 2	—	2 (100)	—	—	2 (100)	—	—	—	2 (100)	—	—	—	—	—	2 (100)
<i>Всего</i> <i>n</i> = 26	1 (3,8)	17 (65,4)	7 (27)	1 (3,8)	23 (88,5)	1 (4,5)	6 (27)	10 (45,5)	3 (14)	2 (9)	5 (25)	4 (20)	4 (20)	2 (10)	5 (25)
Доксорубин (60 мг/м ² в 1-й день, в/в) + доцетаксел (70 мг/м ² в 1-й день, в/в) каждые 2 нед															
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ <i>n</i> = 4	1 (25)	2 (50)	1 (25)	—	4 (100)	—	1 (25)	2 (50)	—	1 (25)	—	—	1 (25)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ <i>n</i> = 20	—	13 (65)	7 (35)	—	19 (95)	—	3 (16)	9 (47)	5 (26)	2 (10)	1 (7)	3 (20)	2 (13)	1 (7)	8 (53)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ <i>n</i> = 1	—	—	1 (100)	—	1 (100)	—	—	—	—	1 (100)	—	—	—	—	1 (100)
<i>Всего</i> <i>n</i> = 25	1 (4)	15 (60)	9 (36)	0 (0)	20 (95)	—	4 (17)	11 (46)	5 (21)	4 (17)	1 (5)	3 (15)	3 (15)	2 (10)	11 (55)

Примечание. ПЭ — полный ответ, ЧЭ — частичный ответ, СТ — стабилизация, ПР — прогрессирование.

19 мес в виде появления метастаза в подмышечный ЛУ с контралатеральной стороны. У 2-й больной прогрессирование наступило через 15 мес в виде метастазов в кости. У 3-й больной через 12 мес появились метастазы в печени.

В группе доцетаксела с доксорубином время наблюдения составило от 21 до 49 мес (медиана — 31 мес). За этот период прогрессирование выявлено у 5 больных.

Медиана времени до прогрессирования в обеих группах не достигнута. Не выявляется полной корреляции между степенью лечебного патоморфоза и оценкой эффективности лечения по данным клинического обследования. По данным клинического и инструментального обследования в группе паклитаксела и гемцитабина эффективность выше — 69,2% по сравнению с 64% в группе доцетаксела и доксорубина. Степень

полного лечебного патоморфоза в опухоли составила 9%, в ЛУ (1-я группа) — 25%, в опухоли — 17%, в ЛУ (2-я группа) — 52%. Обобщенные данные об эффективности 2 режимов ХТ представлены в табл. 9.

Заключение

В настоящем нерандомизированном клиническом исследовании изучены 2 терапевтических режима, использованных в индукционной ХТ МР исходно неоперабельного РМЖ. Комбинация паклитаксела с гемцитабином в уплотненном режиме в качестве индукционной терапии у 26 больных оказалась клинически эффективной и позволила перевести опухоль в операбельное состояние у 22 (88%) из 25 больных. Среди этих больных полный объективный эффект получен у 1 (3,8%) больной, частичный — у 17 (65,4%); из 7 больных, у которых

зарегистрирована стабилизация, четырем, у которых имел место минимальный эффект (< 30 % по шкале RECIST), выполнили радикальную мастэктомию. При патоморфологическом исследовании патоморфоз III–IV степени в опухоли выявлен у 5 (23 %) из 22 больных, в ЛУ — у 7 (35 %) из 20 больных. Сочетание доцетаксела с доксорубицином с КСФ каждые 2 нед позволило у 20 (95 %) из 21 больной перевести опухоль в операбельное состояние. Среди этих больных полный клинический эффект получен у 1 (4 %) больной, частичный — у 15 (60 %) из 9 больных, у которых зарегистрирована стабилизация; у 8 имел место минимальный эффект (< 30 % по шкале RECIST), им также удалось выполнить радикальную мастэктомию. При патоморфологическом исследовании патоморфоз III–IV степени в опухоли выявлен у 9 (37,5 %) из 24 больных, в ЛУ — у 13 (62 %) из 21 больной.

Таким образом, полученные данные дают представление об эффективности и переносимости комбинаций паклитаксела с гемцитабином и доцетаксела с доксорубицином в уплотненном режиме при ХТ МР РМЖ. Эффективность обоих режимов примерно одинакова, однако переносимость изученного сочетания паклитаксела и гемцитабина в целом лучше, так как не обладает выраженным миелосупрессивным действием и поэтому практически не требует применения КСФ.

У 88 % больных опухоль удалось перевести в операбельное состояние после проведения ХТ гемцитабином и паклитакселем, у 100 % — доцетакселем и доксорубицином. Интенсификация позволяет значительно сократить сроки проведения предоперационного лечения, что является немаловажным психологическим фактором для пациенток, страдающих РМЖ.

Клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Важность данного факта состоит в том, что позволяет в резистентных случаях определить оптимальный подход в назначении адъювантного лечения.

Наиболее частыми побочными эффектами при проведении ХТ паклитакселем и гемцитабином были периферическая нейропатия и гепатотоксичность в виде повышения трансаминаз. Выраженность этих явлений купировалась проведением дополнительного симптоматического лечения.

Комбинация доцетаксела и доксорубицина каждые 2 нед обладает выраженным миелосупрессивным действием, что успешно купируется дополнительным профилактическим использованием КСФ.

Невысокая частота полных патоморфологических ответов первичной опухоли и метастазов в ЛУ связана с тем, что подавляющее число больных (19 из 26; 73 %) имело люминальный тип опухоли, для которого такой ответ типичен [27, 28].

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью с отсутствием выраженного миелосупрессивного эффекта. В связи с этим использование данной комбинации практически не требует применения КСФ, что удобно и более выгодно экономически. Этот терапевтический режим может быть использован в качестве индукционной ХТ, позволяя перевести неоперабельную опухоль в операбельное состояние у 88 % больных МР РМЖ, что чрезвычайно важно для этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестн РОНЦ 2010;21(1):57–9.
2. Hortobagyi G.N., Buzdar A.U., Strom E.A. et al. Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. Cancer Lett 1995;90(1):103–9.
3. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast. P. I. Results of treatment. Ann Surg 1942;116(6):801–15.
4. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast. P. II. Criteria of operability. Ann Surg 1943;118:859–870,1032–51.
5. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni P. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995;332(14):901–6.
6. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Российская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы». Сибирск онкол журн 2008;2:14–22.
7. Coskun U., Gunel N., Onuk E. et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. Neoplasma 2003;50(3):210–6.
8. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;119(2):315–23.
9. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004;10(19):6662–8.
10. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;11(16): 5678–85.
11. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13(8):2329–34.
12. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(8):1275–81.
13. Haagensen C. Diseases of the breast. Philadelphia, Saunders, 1965.
14. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. Неoadъювантная ХТ рака молочной железы.

В кн.: Новое в терапии рака молочной железы. М., 1998. С. 43–7.

15. Тюлядин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. Материалы IV ежегодной Росс онкол конференции, 2009.
16. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M. et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long term results. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1):10–7.
17. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6): 1456–66.
18. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *Oncologist* 2005;10(6):370–81.
19. Skipper H.E., Schabel F.M., Wilcox X. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII: On the criteria and kinetics associated with «curability» of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964;35:1–111.
20. Skipper H.E. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971;28(6):1479–99.
21. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70(1):163–9.
22. Norton L., Simon R., Brereton H.D. et al. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature* 1976;264(5586):542–55.
23. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507–16.
24. Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A. et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1988;6:261–9.
25. Pierce L.J., Lippman M., Ben-Baruch N. et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:949–60.
26. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4067–74.
27. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: Twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321–9.
28. Clark J., Rosenman J., Cance W. et al. Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:345–50.
29. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(2):460–9.
30. Cristofanilli M., Buzdar A.U., Snelge N. et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1775–82.
31. Favret A.M., Carlson R.W., Goffinet D.R. et al. Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary? *Breast J* 2001;7:131–7.
32. Heys S.D., Hutcheon A.W., Sarkar T.K. et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 2:S69–74.
33. Harris E.E., Schultz D., Bertsch H. et al. Ten year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1200–18.
34. McIntosh S.A., Ogston K.N., Payne S. et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg* 2003;185(6):525–31.
35. Therasse P., Mauriac L., Welnicka-Jaskiewicz M. et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21(5):843–50.
36. Espinosa E., Morales S., Borrega P. et al. Docetaxel and high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(6):546–52.
37. Ezzat A.A., Ibrahim E.M., Ajarim D.S. et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer* 2004;90(5):968–74.
38. Gajdos C., Tartert P.I., Estabrook A. et al. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;80(1):4–11.
39. Lebowitz P.F., Eng-Wong J., Swain S.M. et al. A phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine for locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6764–9.
40. De Matteis A., Nuzzo F., D'Aiuto G. et al. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. *Cancer* 2002; 94(4):895–901.
41. Shen J., Valero V., Buchholz T.A. et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):854–60.
42. Thomas E., Holmes F.A., Smith T.L. et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2294–302.
43. Erol K., Baltali E., Altundag K. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer. *Onkologie* 2005;28(2):81–5.
44. Gradishar W.J., Wedam S.B., Jahanzeb M. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(8):1297–304.
45. Tham Y.L., Gomez L.F., Mohsin S. et al. Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(3):279–84.
46. Veyret C., Levy C., Chollet P. et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006;107(11):2535–44.
47. Ellis G.K., Green S.J., Russell C.A. et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:537–9.
48. Villman K., Ohd J.F., Lidbrink E. et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1153–60.
49. Von Minckwitz G., Kümmel S., Vogel P. et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):552–62.
50. Manga G.P., Shahi P.K., Urena M.M. et al. Phase II study of neoadjuvant treatment with doxorubicin, docetaxel, and capecitabine in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Breast Cancer* 2009, doi: 10.1007/s12282-009-0136-6.