

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Артамонова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

GENERAL PRINCIPLES OF DRUG TREATMENT FOR PRIMARY OPERABLE AND LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Число заболевших увеличилось с 31,9 тыс. (1991) до 45,8 тыс. (2002), 5-летняя выживаемость в Москве и Санкт-Петербурге составляет 59,6—59,3%, а среди вновь выявленных больных около 35% имеют III—IV стадию.

К моменту установления диагноза заболевание, как правило, уже носит системный характер за счет ранней гематогенной диссеминации и наличия микрометастазов (концепция Фишера, 1983). В большинстве случаев даже раннего РМЖ проведение одного оперативного лечения является недостаточным и требует дополнительной системной лекарственной химио- (ХТ) и/или гормоно- (ГТ) терапии, которая может быть предоперационной (неoadъювантной или индукционной) и адъювантной.

Предоперационная терапия РМЖ

Предоперационная ХТ проводится как при первично-операбельном (неoadъювантная ХТ), так и при местно-распространенном (индукционная ХТ) РМЖ.

Перед проведением системной предоперационной терапии обязательным является выполнение core- (тканевой) биопсии с целью получения морфологической характеристики опухоли, а также определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогена — РЭ и прогестерона — РП) и экспрессии Her-2.

Предоперационная ХТ более эффективна:

- при высокой степени злокачественности;
- отрицательных рецепторах стероидных гормонов;
- высокой пролиферативной активности (исследование ECTO I [1]).

Неoadъювантная ХТ первично-операбельного (T1-3N0-1M0) РМЖ

Основная задача — увеличение частоты выполнения органосохраняющих операций. Дополнительными задачами являются воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (степень лечебного патоморфоза).

Неoadъювантная ХТ операбельного РМЖ сопоставима по эффективности с адъювантной: показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) одинаковы. При достижении полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR или IV степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (исследование NSABP B-18 [2]).

Оптимальными режимами неoadъювантной ХТ являются антрациклин- и/или таксансодержащие комбинации, которые рекомендованы для адъювантной ХТ. Оптимальная продолжительность — 6 курсов ХТ (≥ 4) с оценкой эффекта каждые 2 цикла.

Добавление таксанов — 4 курса АС (доксорубин, циклофосфан) — 4 курса таксотера (Т) достоверно увеличивает частоту достижения pCR, но незначительно улучшает БРВ по сравнению с 4 курсами АС (только в подгруппе с частичной регрессией после 4 курсов АС отмечен выигрыш от дополнительного неoadъювантного применения таксотера). Показатели ОВ при использовании различных вариантов лечения (4 АС — операция; 4 АС — 4 Т — операция; 4 АС — операция — 4 Т) одинаковы (исследование NSABP B-27 [3]).

В случае недостаточного эффекта от проведения первого режима неoadъювантной ХТ продолжение неoadъювантной терапии с переходом на другие схемы не улучшает результаты лечения (исследование GEPARTRIO [4]).

Неoadъювантная ГТ может рассматриваться в качестве варианта выбора у женщин в постменопаузе с высоким уровнем РЭ в опухоли.

Для Her-2⁺-группы показано достоверное увеличение частоты достижения pCR при добавлении трастузумаба к неoadъювантной ХТ (исследование NOAH [5]).

Проведение дополнительной адъювантной ХТ после полноценной (≥ 6 курсов) неoadъювантной не улучшает выживаемость. Всем больным с положительными рецепторами показано назначение адъювантной ГТ, при гиперэкспрессии Her-2 — трастузумаб.

Проведение неoadъювантной ХТ не рекомендуется в следующих случаях:

- если не планируется изменение характера локального лечения (органосохраняющая операция);
- если необходимость проведения системной ХТ сомнительна (малые размеры опухоли, N0, пожилой возраст, высокий уровень стероидных гормонов в опухоли).

В целом стандартом лечения больных операбельным РМЖ на сегодняшний день остается адъювантная системная ХТ и/или ГТ [6].

Индукционная ХТ местно-распространенного (условно-операбельного — IIIa стадия и неоперабельного — IIIb, IIIc стадии) РМЖ

Главная задача — уменьшение объема поражения и выполнение радикального оперативного вмешательства. Основная цель — излечение, которое, в отличие от диссеминированного РМЖ, считается возможным. Дополнительные задачи — воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению.

Общая тактика проведения индукционной ХТ соответствует таковой при неoadъювантной ХТ. При отсутствии эффекта от 1-й линии ХТ переходят на 2-ю линию. При плохом общем состоянии и наличии гормоночувствительной опухоли вариантом выбора служит ГТ.

Адъювантная терапия РМЖ

Метастазы являются основной причиной смерти больных РМЖ. Применение адъювантного системного лечения (ХТ и/или ГТ) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск развития рецидива и смерти от прогрессирования (мета-анализ EBCSCG [7, 8]).

Основные стандарты адъювантной терапии РМЖ рассматриваются на конференции в Сан-Галене и принимаются в результате консенсуса (согласительной декларации) экспертов.

Ранее ключевыми моментами при выборе адъювантной терапии являлись определение категории риска и чувствительности к эндокринотерапии (ЭТ), а также наличие гиперэкспрессии/амплификации Her-2/neu.

Категории эндокринной чувствительности (Сан-Гален, 2007):

- *высокая* — опухоль экспрессирует высокие уровни РЭ и РП на большинстве опухолевых клеток;
- *неполная* — низкие уровни экспрессии или отсутствие одного из рецепторов (РЭ⁻ или РП⁻);
- *нечувствительные к ЭТ* опухоли — отсутствует экспрессия обоих рецепторов.

Принятые ранее категории эндокринной чувствительности по консенсусу 2009 г. упрощены таким образом, что ГТ показана при любом присутствии РЭ в опухоли. Высокая эндокринная чувствительность определяется при наличии $\geq 50\%$ РЭ⁺-клеток.

Категории риска больных операбельным РМЖ (Сан-Гален, 2007)

- *Низкий риск* — нет поражения лимфоузлов — ЛУ(N0) и все следующие признаки:
 - $rT \leq 2$ см;
 - степень злокачественности G₁;
 - отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии;
 - отсутствие гиперэкспрессии/амплификации Her-2;
 - возраст ≥ 35 лет.

• *Промежуточный риск:*

- 1) нет поражения ЛУ (N0) и хотя бы 1 из следующих признаков — $rT > 2$ см, степень злокачественности G₂₋₃, наличие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов (опухолевые эмболы наблюдаются в ≥ 2 блоках опухоли), гиперэкспрессия/амплификация Her-2 или возраст < 35 лет;
- 2) поражение 1—3 ЛУ (N⁺) и отсутствие гиперэкспрессии/амплификации Her-2 (Her-2⁻).

• *Высокий риск:*

- 1) N⁺ (1—3 ЛУ) и гиперэкспрессия/амплификация Her-2 (Her-2⁺);
- 2) N⁺ (≥ 4 ЛУ).

Рецепторный статус больше не рассматривается как прогностический фактор, но является наиболее значимым показателем при определении тактики адъювантной лекарственной терапии.

По консенсусу 2009 г. при принятии решения о назначении системной адъювантной терапии РМЖ рассматриваются 3 вопроса: 1) кому показана ЭТ? 2) кому показана анти-Her-2-терапия? 3) кому показана ХТ?

Новый алгоритм выбора представлен в табл. 1, 2.

Адъювантная ГТ

Проводится при любом присутствии РЭ в опухоли и зависит от менструального статуса. Начинается после завершения адъювантной ХТ. Оптимальная продолжительность ее не определена и находится в интервале между 5 и 10 годами. До и во время применения ингибиторов ароматазы (ИА) обязательным является подтверждение постменопаузального статуса, а также контроль костно-минеральной плотности.

При наличии тромбоемболии в анамнезе применение тамоксифена исключено.

ЭТ в постменопаузе

Предпочтительно проведение инициальной ГТ с помощью ИА, хотя возможным считается использование и последовательной ЭТ: применение в течение 2—3 лет тамоксифена с последующим переходом на ИА — суммарно до 5 лет ГТ. Доказано достоверное снижение риска развития рецидива и смерти при переходе на экземестан (арома-

зин — исследование IES [9]) и анастрозол (аримидекс — исследования ABCSG 8 и ARNO 85 [10, 11]).

У больных с высоким риском развития рецидива или с Her-2⁺-статусом более приемлемо первоначальное использование ИА в течение 5 лет. Доказано, что применение анастрозола в дозе 1 мг в день или летроззола (Фемара) — 2,5 мг в день в течение 5 лет достоверно снижает риск прогрессирования и смерти по сравнению с использованием тамоксифена (исследования ATAC [12] и BIG 1-98 [13]).

Подтверждение подавления овариальной функции (постменопаузальные уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) является важным у больных моложе 60 лет, получающих ИА.

Пациенткам с регионарными метастазами (N⁺) после завершения адъювантной 5-летней терапии тамоксифеном целесообразно дополнительное назначение ИА в течение 2—5 лет. Доказана польза от применения после тамоксифена экземестана и летроззола — исследования NSABP B-33 [14] и NCIC CTG MA.17 [15]).

Использование тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет остается возможным вариантом лечения для некоторых категорий больных и обеспечивает снижение риска смерти на 31% (метаанализ EBCTCG [8]).

ЭТ в пременопаузе

Тамоксифен в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет ± подавление функции яичников. Для подавления функции яичников предпочтительно осуществление овариэктомии или применение аналогов GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), лучевая терапия не рекомендуется. Оптимальная продолжительность подавления функции яичников с помощью аналогов GnRH не определена (не менее 2 лет, предпочтительно до 5 лет, особенно при высоком риске развития рецидива и/или Her-2⁺-статусе). Подавление функции яич-

Таблица 1. Показания к проведению адъювантной терапии РМЖ

Вид терапии	Показание	Комментарий
ЭТ	Любое присутствие РЭ*	Вероятно, является ошибкой РЭ-РП ⁺
Анти-Her-2-терапия	При Her-2 ⁺ -опухолях**	Можно использовать методику, принятую для клинических испытаний
ХТ:		
при Her-2 ⁺ -РМЖ	Трастузумаб одновременно с ХТ или после ее проведения	Не доказана возможность применения трастузумаба с ЭТ при высоких РЭ и Her-2 ⁺
при трижды негативном раке	Большинство больных***	Альтернативы нет
при РЭ ⁺ Her-2 ⁻ -РМЖ	В зависимости от риска развития рецидива	См. табл. 2

*При T < 1 см, N0, отсутствии других признаков метастатического потенциала (например, сосудистой инвазии) нет необходимости в проведении системной адъювантной терапии. При наличии признаков эндокринной чувствительности должно рассматриваться назначение ГТ.

**Her-2-позитивность определяется по рекомендациям ASCO/CAP (коллегия американских патологов) как 30% полного интенсивного окрашивания (иммуногистохимия — ИГХ) или флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) >2/2+.

***Медуллярный, апокриновый и аденокистозный трижды негативный рак не нуждается в ХТ при отсутствии других признаков риска.

ников без тамоксифена возможно при планировании беременности, а также при наличии противопоказаний к применению тамоксифена.

Использование ИА в пременопаузе в качестве самостоятельного вида лечения неприемлемо; в сочетании с подавлением функции яичников изучается в клинических исследованиях. ИА могут быть назначены при наступлении менопаузы в процессе терапии. Менопаузальный статус должен быть подтвержден до и во время применения ИА, которые стимулируют функцию яичников.

Таблица 2. ХТ + ЭТ у больных с РЭ⁺Her-2⁻-РМЖ

Показатель	Показания для проведения ХТ + ЭТ	Не влияет на решение	Показания к назначению только ЭТ
РЭ, РП	Низкий уровень		Высокий уровень
Гистологическая градация, степень	III	II	I
Пролиферация	Высокая*	Промежуточная*	Низкая*
Экстенсивная перитуморальная сосудистая инвазия	Присутствует		Отсутствует
T, см	> 5	2,1—5	≤ 2
N	N ⁺ ≥ 4	N ⁺ — 1—3	N0
Предпочтения пациентки	Использовать все виды терапии		Избегать побочных эффектов
Мультигенный анализ, риск	Высокий	Промежуточный	Низкий

*Оценка пролиферации включает измерение индекса Ki67 (низкий < 15%, промежуточный 15—30%, высокий > 30%) и патоморфологическое описание частоты митозов.

Трастузумаб (герцептин)

Стандартно рекомендован для адъювантной терапии больных с Her-2⁺-опухольями, определяемыми ИГХ-методом (Her⁺⁺⁺) или с использованием FISH-реакции (FISH⁺). Трастузумаб обеспечивает достоверное снижение риска развития рецидива, отдаленных метастазов и смерти, по данным исследований HERA, NCCTG-N9831, BCIRG 006, Fin HER [16—19]. Значение препарата при гормоночувствительных опухолях размером < 1 см без метастазов в ЛУ не определено.

Режим лечения:

- стартовая доза 8 мг/кг, затем по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед;
- рекомендуемая продолжительность — 1 год;
- может назначаться по окончании всей адъювантной ХТ или одновременно с таксанами после антрациклинов;
- не следует применять трастузумаб одновременно с антрациклинами или при исходном снижении фракции выброса левого желудочка <50%.

Адъювантная ХТ

Проводится в случаях, когда эффективность одной ГТ сомнительна (метастатическое поражение ≥4 ЛУ, высокая степень злокачественности, высокий уровень маркеров пролиферации, большой размер опухоли или обширная перитуморальная сосудистая инвазия), а также при нечувствительных к ЭТ трижды негативных опухолях или Her-2⁺-РМЖ — одновременно с приемом трастузумаба или перед ним (см. табл. 1, 2). При наличии у пациентки одновременно нескольких «промежуточных» признаков (II степень злокачественности, метастазы в 1—3 ЛУ, опухоль диаметром от 2 до 5 см и др.) целесообразно все же применение ХТ, хотя каждый из этих признаков не является абсолютным показанием для данного вида лечения.

Адъювантное лечение начинается с ХТ, по окончании которой (по показаниям) переходят на ГТ. Целесообразно использование комбинированных режимов, однако явных показаний к назначению какой-то определенной схемы ХТ не существует.

По рекомендациям 2007 г. стандартом считались схемы с антрациклинами (6 курсов САФ — циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил — 5-ФУ, СЕФ — циклофосфан, эпирубин, 5-ФУ, FEC — 5-ФУ, эпирубин, циклофосфан, FAC — 5-ФУ, доксорубин, циклофосфан), в том числе при Her-2⁺-опухолях, а также комбинации AC и FEC с последующим применением паклитаксела (4AC→4Т) или доцетаксела (3FEC→3Т). При высоком риске возникновения рецидива и особенно при РЭ/РП-необходимо включение таксанов. У пациенток с высокоэндокриночувствительными опухолями и высоким риском развития рецидива или недостаточно эндокриночувствительными опухолями и Her-2-допускается применение «менее интенсивной ХТ»

(6 курсов «классической» схемы CMF — циклофосфан, метотрексат, 5-ФУ или 4 курса AC), однако другие режимы также считаются подходящими для этой группы (включая САФ и ТАС — доцетаксел, доксорубин, циклофосфан).

Для пожилых больных приемлема более короткая (12—16 нед) продолжительность ХТ.

В 2009 г. часть экспертов высказались за возможность проведения эффективной безантрациклиновой адъювантной ХТ (таксотер + циклофосфамид). Для больных с трижды негативными опухолями (РЭ/РП-Her-2⁻) особенно важно раннее начало ХТ, в схемы рекомендуется включать ДНК-повреждающие препараты.

• Метаанализ EBCTCG (2005—2006) [8] подтвердил эффективность различных режимов адъювантной ХТ в отношении снижения риска развития рецидива и смерти больных РМЖ:

1) преимущество схемы CMF по сравнению с группой контроля, не получавшей ХТ;

2) преимущество антрациклинсодержащих комбинаций (FAC, FEC, AC, CEF) по сравнению с CMF;

3) преимущество таксансодержащих режимов в сравнении с антрациклинами. Сделан вывод о том, что таксаны являются основой адъювантной ХТ, при этом их эффективность не зависит от рецепторного статуса опухоли и возраста (исследования USO 9735, BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, PACS 01 [20—24]).

Схемы адъювантной ХТ

CMF (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 100 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;
- метотрексат 40 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни.
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

AC (4—6 циклов каждые 3 нед):

- доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й день.

EC (6—8 циклов каждые 3 нед):

- эпирубин 60 мг/м² в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й день.

FAC (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й день;
- доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

FEC 100* (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й день;
- эпирубин 100 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

CEF-120 (6 циклов каждые 4 нед):**

- циклофосфан 75 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;

*В исследовании FASG продемонстрировано преимущество режима FEC100 по сравнению с FEC50 в адъювантной терапии РМЖ (Proc ASCO 1998;17:124. Abstr 473).

**С использованием антибиотиков для профилактики фебрильной нейтропении.

- эпирубицин 60 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

САФ (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 100 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;
- доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

ТАС (6 циклов каждые 3 нед):

- доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день;
- доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

Целесообразна поддержка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

АТ (6 циклов каждые 3 нед):

- доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- доцетаксел (таксотер) 75 мг/м² в/в в 1-й день.

АС→Т:

- АС (см. выше) 4 цикла каждые 3 нед, затем

паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 4 цикла каждые 3 нед.

АС→Т (Г-КСФ):

- АС (см. выше) 4 цикла каждые 2 нед, затем паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 4 цикла каждые 2 нед. С поддержкой Г-КСФ.

ФЕС→D:

- ФЕС (см. выше) 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 100 мг/м² в/в в 1-й день 3 цикла каждые 3 нед.

А→СМФ:

- доксорубин 4 цикла каждые 3 нед, затем СМФ 4 цикла каждые 4 нед.

А→D→СМФ:

- доксорубин 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 3 цикла каждые 3 нед, затем СМФ 4 цикла каждые 4 нед.

ЛИТЕРАТУРА

- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715—21.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672—85.
- Rastogi P., Anderson S.G., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778—85.
- Von Minckwitz G., Kummel S., Vogel P. et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):521—3.
- Lazaridis G., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(1):31—41.
- Gralow J.R., Burstein H.J., Wood W. et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814—9.
- 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;365:1687—717.
- EBCTCG. New advances in the treatment of breast cancer. *SABCS*, San Antonio, TX, 2007.
- Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2—3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559—70.
- Jakesz R., Kaumann M., Gnani M. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455—62.
- Jonat W., Gnani M., Boccardo F. et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991—6.
- Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A.U. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45—53.
- Buzdar A.U. Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:486—92.
- Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262—71.
- Mamounas E., Jeong J.-H., Wickerham L. et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):22. Abstr 49.
- Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones H. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659—72.
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with Her-2-positive breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2007;25(18):512.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of Her-2-positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *SABCS*, 2006. Abstr 209.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809—20.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. et al. 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. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl 1):5. Abstr 12.
- Martin M., Pienkowsky T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302—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 factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205—12.
- Hayes D.F., Thor A.D., Dressler L.G. et al. Her-2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2007;357:1496—506.
- 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. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664—71.