

Роль Таксотера в адъювантной терапии раннего рака молочной железы

И.В. Колядина, И.В. Поддубная

Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.ru

В представленном обзоре описаны исторические этапы лекарственной терапии рака молочной железы (РМЖ) с использованием таксанов, дана подробная характеристика препаратов (паклитаксела и доцетаксела), показана роль доцетаксела (Таксотера) в снижении риска рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования. Описаны крупные рандомизированные исследования, в которых изучена эффективность комбинаций с доцетакселом (Таксотером) в адъювантной терапии ранних стадий РМЖ с наличием и отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов. Показана важная роль доцетаксела (Таксотера) в адъювантном лечении HER-2-позитивного РМЖ.

Ключевые слова: *ранний рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, доцетаксел (Таксотер), риск рецидива и смерти от прогрессирования*

The role of Taxotere in adjuvant therapy for early breast cancer

I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya

Oncology Chair, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

In the present review has described the historical stages of systemic therapy of breast cancer with the use of taxanes, and has given a detailed description of drugs (paclitaxel and docetaxel). The role of docetaxel (Taxotere) in reducing the recurrences and death from cancer risk has shown. The major randomized trials has described; was studied the effectiveness of combination with docetaxel (Taxotere) in the adjuvant treatment of early breast cancer with or without lymph nodes involvement. The important role of docetaxel (Taxotere) in the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer was shown.

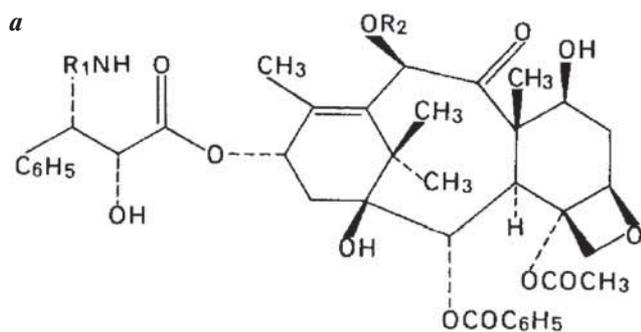
Key words: *early breast cancer, adjuvant chemotherapy, docetaxel (Taxotere), the risk of recurrence and death from progression*

История использования таксанов в лечении рака молочной железы (РМЖ) началась еще в 60-х годах прошлого столетия: в ходе выполнения программы Национального онкологического института США (NCI) по изучению противоопухолевой активности более чем 35 тыс. препаратов растительного происхождения было установлено, что экстракт коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*) обладает активностью в отношении широкого спектра экспериментальных опухолей [1–3]. В 1971 г. М.Е. Wall выявил, что активным компонентом экстракта тиса является паклитаксел (Таксол); позднее из европейского тиса (*Taxus baccata*) полусинтетическим путем был получен лекарственный препарат доцетаксел (Таксотер) (рис. 1а).

В 1980 г. был описан уникальный механизм противоопухолевого действия таксанов (S.B. Horwitz et al.): основной мишенью являются микротрубочки опухолевой клетки, которые обеспечивают внутриклеточный транспорт, подвижность клетки и играют важнейшую роль в процессе митоза, формируя митотическое веретено [4]. Таксаны усиливают процесс полимеризации тубулина, в результате чего образуется избыточное количество нефункционирующих микротрубочек, которые теряют способность распадаться и формиро-

вать клеточное веретено в фазе митоза, что приводит к задержке клеток в фазе G2 и М (рис. 1б). В результате блокируется процесс деления, повреждается цитоскелет клетки, нарушаются ее подвижность, внутриклеточный транспорт и передача трансмембранных сигналов. Кроме того, были описаны и другие механизмы формирования высокого противоопухолевого эффекта таксанов, такие как стимуляция продукции цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-1) [5, 6].

В дальнейшем были выявлены различия между препаратами из группы таксанов. Так, в исследовании *in vitro* доцетаксел (Таксотер) оказался в 100 раз активнее паклитаксела (Таксола) по усилению фосфорилирования Vcl-2, ведущего к апоптозу опухолевых клеток. Таксотер активен в отношении некоторых клеток, продуцирующих р-гликопротеин, который кодируется геном множественной лекарственной устойчивости, что способствует высокой противоопухолевой активности, в том числе и при резистентных формах РМЖ [7–8]. Препарат оказывает сдерживающее воздействие на процесс миграции эндотелиальных клеток, блокируя ангиогенез [9]. Отмечено отсутствие перекрестной резистентности доцетаксела (Таксотера) с большинст-



Taxol $R_1 = \text{COC}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3\text{CO}$
 Taxotere $R_1 = \text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $R_2 = \text{H}$

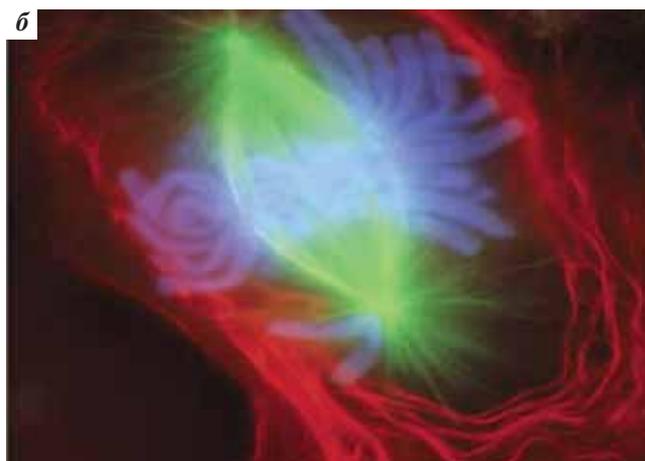


Рис. 1. Химическая структура таксанов (а) и мишень противоопухолевого действия (микротрубочки митотического веретена деления) (б)

вом цитостатиков, что делает использование препарата для лечения РМЖ наиболее перспективным, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими противоопухолевыми агентами [10, 11]. Высокая эффективность доцетаксела была показана при метастатическом раке, что привело к поиску оптимальных режимов использования препарата в адъювантном режиме [12–16].

В 1997 г. было начато крупное международное исследование The Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001, в котором изучена прогностическая роль комбинированного адъювантного режима с доцетакселом (Таксотером) по сравнению с режимом FAC при операбельном РМЖ [17]. Исследование BCIRG – открытое рандомизированное мультицентровое исследование III фазы с включением 1491 женщины в возрасте 18–70 лет, перенесших радикальное хирургическое лечение и рандомизированных в 2 группы: получивших адъювантную химиотерапию (ХТ) с включением ТАС (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид 75/50/500 мг/м² с 3-недельным интервалом, 6 циклов) или ХТ с включением FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид 500/50/500 мг/м² с 3-недельным интервалом, 6 циклов). Исследуемые группы больных (ТАС против FAC) были хорошо сбалансированы по возрасту, перенесенному объему операции, размеру первичной опухоли, статусу регионарных лимфатических узлов, молекулярно-фенотипическим характеристикам опухолей. При медиане наблюдения 124 мес было показано преимущество в безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе женщин, получивших лечение с включением доцетаксела (10-летняя БРВ в группе ТАС – 62 %, в группе FAC – 55 %, $p < 0,05$). Преимущество в 10-летней общей выживаемости (ОВ) при комбинации ТАС также существенно: 76 % (в группе ТАС) против 69 % (в группе FAC), $p < 0,05$. Причем адъювантная ХТ с включением доцетаксела достоверно улучшала БРВ вне зависимости от статуса регионарных ЛУ и иммуно-

фенотипа опухоли. Так, улучшение отдаленных результатов выживаемости было продемонстрировано для люминального подтипа В, тройного негативного и HER-2-позитивного рака; лишь у пациенток с люминальным подтипом А не выявлено преимущества при добавлении доцетаксела. При оценке отдаленных результатов лечения было отмечено значимое снижение риска рецидивов болезни в группе ТАС (на 27 % для пациенток с поражением 1–3 регионарных ЛУ и на 29 % для женщин с поражением 4 и более ЛУ; также показано снижение риска смерти на 33 % при адъювантной ХТ по схеме ТАС. Профиль безопасности сравниваемых комбинаций был различен. Так, астения отмечена у 32 % женщин в группе ТАС и у 24 % больных в группе FAC, $p = 0,0019$; у 6 пациенток, получивших лечение с доцетакселом, отмечено возникновение лейкемии или миелодисплазии, чего не отмечено в группе FAC. Однако суммарная частота серьезных кардиальных и гематологических осложнений III–IV степени была сопоставима в группах. Таким образом, исследование BCIRG 001 показало убедительные преимущества комбинации ТАС по сравнению с комбинацией FAC у больных РМЖ с поражением аксиллярных ЛУ в снижении риска рецидива и смерти от дальнейшего прогрессирования болезни [17]. Последующие исследования были направлены на поиск наиболее перспективных комбинаций с доцетакселом для адъювантной терапии (АТ) РМЖ [18–21].

В 1997–2000 гг. было начато крупное международное рандомизированное клиническое исследование The UNICANCER-PACS 01 по изучению эффективности и токсичности последовательной комбинации антрациклинов и таксанов (3 цикла FEC, затем 3 цикла с доцетакселом) по сравнению с антрациклиновым режимом (6 циклов FEC) [22]. В исследование были включены 1999 женщин с операбельным РМЖ, которые после радикальной операции (мастэктомии или органосохраняющей операции) были рандомизированы в группу последовательной адъювантной ХТ (3 цикла

ФЕС с последующей терапией 3 циклами доцетаксела 100 мг/м^2 и группу ФЕС (6 циклов ХТ с включением фторурацила, эпирубицина, циклофосфана в дозе $500/100/500 \text{ мг/м}^2$). При медиане наблюдения 93 мес было показано значимое преимущество последовательного режима с доцетакселом: 8-летняя БРВ составила 70,2 % (ФЕС-D) против 65,8 % (ФЕС), $p < 0,05$. Показатели 8-летней ОВ составили соответственно 83,2 % (последовательный режим с доцетакселом) против 78 % (ФЕС). Исследование продемонстрировало снижение риска рецидива на 15 % и смерти на 25 % при использовании последовательного режима с доцетакселом. Причем максимальный выигрыш при добавлении доцетаксела зафиксирован для пациенток с наличием гиперэкспрессии HER-2 и высокой пролиферативной активности опухоли ($\text{Ki-67} > 20\%$) [22].

В 2008 г. на ежегодном конгрессе по РМЖ в Сан-Антонио были представлены результаты исследования BCIRG 005, в котором изучена эффективность и безопасность комбинаций с доцетакселом (Таксотером) у пациенток с операбельным РМЖ с наличием метастазов в аксиллярные ЛУ [23]. В мультицентровое рандомизированное открытое исследование III фазы BCIRG-005 были включены 3298 женщин 18–70 лет с операбельным HER-2-негативным РМЖ, которые после радикального хирургического лечения (мастэктомии или органосохраняющего лечения) были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа – АС-Т, доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , 4 цикла, и доцетаксел 100 мг/м^2 , 4 цикла с 3-недельным интервалом; 2-я группа – ТАС, доксорубин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 , доцетаксел 75 мг/м^2 , 6 циклов с 3-недельным интервалом. Исследуемые группы были хорошо сопоставимы по клиническим и морфологическим характеристикам. При медиане наблюдения 65 мес исследуемые комбинации оказались равноэффективными: 5-летняя БРВ в группе АС-Т – 78,6 % против ТАС – 78,9 %, $p = 0,98$; показатели 5-летней ОВ также аналогичны (88,9 % в группе АС-Т против 88,1 % в группе ТАС; $p = 0,37$). Однако в результате последовательного использования Таксотера отмечено снижение частоты фебрильной нейтропении (8,5 % против 17,9 %), что делает последовательный режим более предпочтительным ввиду лучшей переносимости и уменьшения стоимости лечения (за счет снижения необходимости применения колониестимулирующих факторов) [23].

Заслуживает внимания американское рандомизированное исследование III фазы US Oncology Research Trial 9735, в которое включены 1016 пациенток с РМЖ I–III стадии, рандомизированных после перенесенного радикального хирургического лечения в 1997–2000 гг. в следующие группы: 1) больные, получившие 4 цикла адъювантной ХТ по схеме АС (доксорубин, циклофосфамид, $60/600 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 3 нед); 2) группа ТС (доцетаксел (Таксотер)/циклофосфан, $75/600 \text{ мг/м}^2$

1 раз в 3 нед, 4 цикла). Важной особенностью исследования является возрастной состав пациенток: 16 % женщин были старше 65 лет; проведение адъювантной ХТ в такой клинической ситуации требует максимального контроля безопасности лечения. При анализе отдаленных результатов было показано значимое преимущество комбинации ТС по сравнению с комбинацией АС в 7-летней БРВ (81 против 75 %) и 7-летней ОВ (87 против 82 %); $p < 0,05$. Следует подчеркнуть, что режим ТС был одинаково эффективен в различных возрастных группах, вне зависимости от рецепторного статуса опухоли и статуса регионарных ЛУ. Причем это улучшение выживаемости было достигнуто без существенного усиления токсичности, что особенно актуально в старших возрастных группах и у больных с наличием противопоказаний к назначению антрациклинов [24].

Большинство клинических исследований по изучению противоопухолевой активности лекарственных препаратов в адъювантном режиме посвящено проблеме лечения больных операбельным РМЖ с наличием поражения регионарных ЛУ, и доля женщин с негативными ЛУ и в этих исследованиях небольшая [22–25]. Однако около 25 % женщин с ранним РМЖ – стадия T1–2N0M0 – имеют прогрессирование болезни в течение 10 лет после лечения первичной опухоли [26]. Целесообразность использования агрессивных цитостатиков в такой клинической ситуации оценивается соотношением пользы (за счет снижения риска рецидива и смерти) и риска (безопасности его использования). Эффективность и безопасность комбинации с доцетакселом (Таксотером) при операбельном РМЖ без поражения регионарных ЛУ изучены в международном рандомизированном клиническом исследовании III фазы GEICAM 98-05. В исследование включены 1060 женщин 18–70 лет с РМЖ стадии T1–3N0M0 с высоким риском рецидива болезни (согласно критериям St. Gallen, 1998), перенесших радикальную операцию в 1998 г. и рандомизированных в 2 группы: 1) больные, получившие адъювантную ХТ по схеме ТАС (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид, $75/50/500 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 3 нед, 6 циклов); 2) группа FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид, $500/50/500 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 3 нед, 6 циклов). Группы были хорошо сбалансированы по возрасту, полученным видам лечения и морфологическим характеристикам опухоли. Следует отметить, что практически у половины женщин (53 % в группе с доцетакселом и 48 % в группе FAC) был РМЖ стадии T1N0M0, при которой вопрос о целесообразности применения наиболее агрессивных режимов цитостатической терапии наиболее дискуссионен. При медиане наблюдения 77 мес показатели 5-летней БРВ были достаточно высоки в обеих группах: 95,2 % (группа ТАС) против 93,5 % (группа FAC). Несмотря на то, что показатели БРВ не достигли статистически значимой разницы, в анали-

зе было показано преимущество комбинации с доцетакселом в снижении риска рецидива болезни на 32 % ($p = 0,01$). Комбинированный режим ТАС имеет более высокий профиль гематологической токсичности (нежелательные явления III и IV степени отмечены в 28 % случаев; в группе женщин, получивших лечение по схеме FАС, — в 17 %); профилактическое использование колониестимулирующих факторов способствует улучшению переносимости комбинации с доцетакселом [26].

Таким образом, в ряде крупных рандомизированных исследований было показано значимое преимущество комбинированных режимов адьювантной ХТ с доцетакселом (Таксотером) для БРВ и ОВ, а также важная роль препарата в снижении риска рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования (рис. 2).

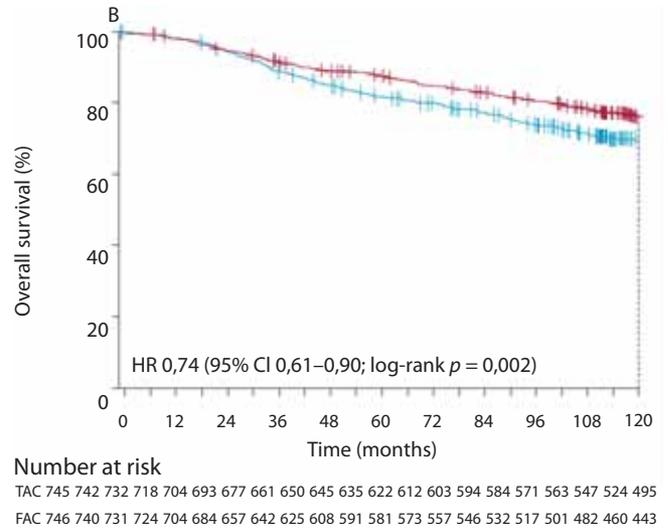
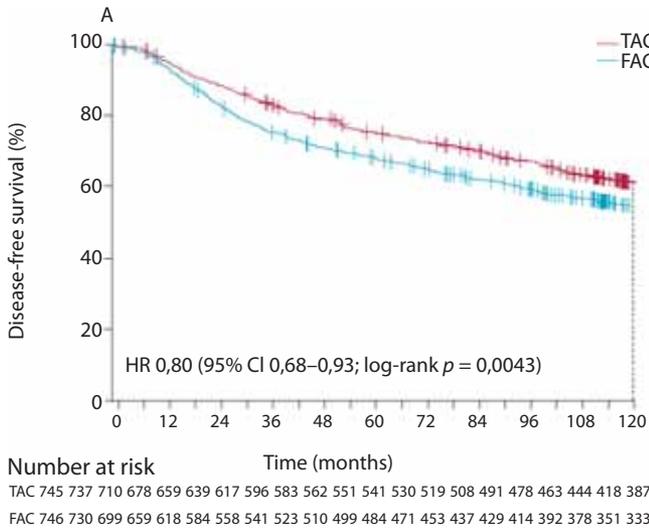
Особой проблемой в современной онкологии является лечение HER-2-позитивного РМЖ. Гиперэкспрессия HER-2 при РМЖ встречается в 15–30 % случаев и ассоциируется с неблагоприятным течением болезни, приводящим к быстрой генерализации опухолевого процесса, что требует выбора наиболее агрессивных режимов терапии [27–29]. В крупных исследованиях продемонстрирована важная роль АТ трастузумабом в снижении риска рецидива (до 50 %) и смерти (до 30 %) при HER-2-позитивном РМЖ [30–32]. Однако необходимость длительной терапии трастузумабом и возможная кардиотоксичность препарата привели к поиску новых высокоэффективных безантрациклиновых режимов терапии. Именно доцетаксел оказался наиболее привлекательным лекарственным агентом, сочетающим в себе высокую эффективность и минимальную кардиотоксичность [33]. С другой стороны, в последние годы появились данные о совместной экспрессии гена топоизомеразы II типа (*TOP2A*) и HER-2, которая встречается в 30–40 % случаев и является прогностически значимой для высокой чувствительности опухоли к терапии антрациклинами [34]. Возможность комбинированного использования антрациклинов, доцетаксела (Таксотера) и трастузумаба изучена в крупном международном рандомизированном исследовании BCIRG-006.

В исследование BCIRG-006 [35] включены 3222 пациентки с операбельным HER-2-позитивным РМЖ, перенесшие радикальное хирургическое лечение с 2001 по 2004 г. и рандомизированные на 3 группы: 1) ХТ АС-Т (доксорубин, циклофосфамид 60/600 мг/м², 4 цикла с последующей терапией доцетакселом в дозе 100 мг/м², 4 цикла); 2) АС-ТН — аналогичный режим ХТ, но с АТ трастузумабом в течение года; 3) ХТ ТСН: 6 циклов АТ доцетакселом (75 мг/м²) с карбоплатином и трастузумабом в течение года. Предварительные данные о прогностическом значении совместной амплификации гена топоизомеразы II типа (*TOP2A*) и HER-2 послужили основанием для изучения эффективности

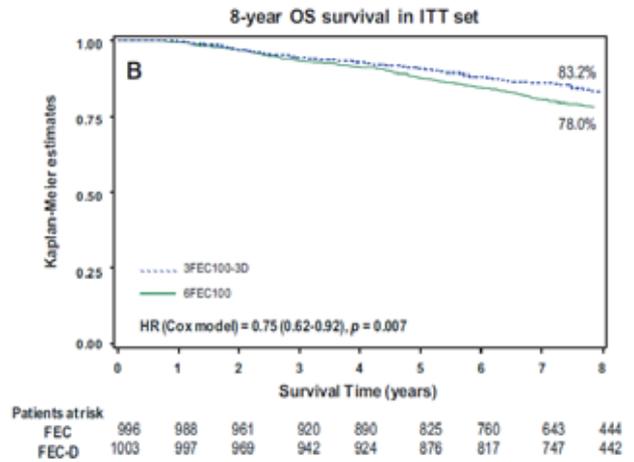
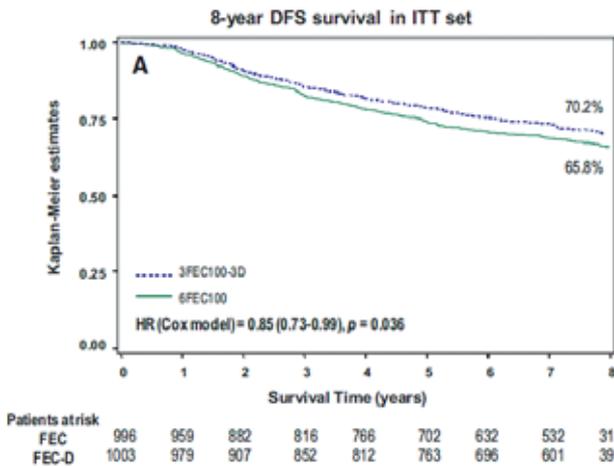
3 указанных режимов ХТ как в общей группе женщин, так и в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия амплификации гена *TOP2A*. При медиане наблюдения 65 мес показатели 5-летней БРВ были существенно выше при добавлении трастузумаба: 75 % (АС-Т) против 84 % (АС-ТН) и 81 % (ТСН); $p < 0,001$. Следует подчеркнуть, что позитивный эффект трастузумаба для улучшения БРВ был аналогичен как для пациенток с негативными регионарными ЛУ, так и при наличии метастазов в них. Даже для женщин с микрокарциномами (опухоли < 1 см) эффективность комбинированных режимов с трастузумабом была существенно выше таковой при использовании только ХТ: 5-летняя БРВ составила 86 % (АС-ТН), 86 % (ТСН) и 72 % (АС-Т); $p < 0,05$. Доля развития отдаленных метастазов болезни была минимальна у женщин, получивших лечение по схеме АС-ТН, — всего 124 случая, в то время как в группе ТСН зафиксировано 144 случая, в группе АС-Т — 188 случаев; $p < 0,05$. Среди пациенток с отсутствием амплификации гена *TOP2A* были достигнуты аналогичные результаты, демонстрирующие преимущество режимов с трастузумабом ($p < 0,05$). В противоположность этому, при наличии амплификации гена *TOP2A* не было отмечено преимуществ комбинированных режимов с трастузумабом по сравнению с группой АС-Т ($p > 0,05$). Таким образом, в исследовании BCIRG-006 показано, что оба режима с включением трастузумаба (АС-ТН и ТСН) имели равную эффективность для пациенток с HER-2-позитивным РМЖ, значительно превышающую таковую при использовании адьювантной ХТ без трастузумаба; максимальное снижение риска развития отдаленных рецидивов отмечено при использовании режима АС-ТН. Однако частота возникновения кардиотоксичности была существенно выше ($p < 0,001$) при использовании антрациклинсодержащих режимов. Кроме того, у 7 женщин, получивших лечение с включением антрациклинов, возникла лейкемия (всего у 1 больной — в группе ТСН), что требует тщательной оценки реализации возможного риска при использовании данных комбинаций в адьювантном режиме [36].

Таким образом, в настоящее время преимущество доцетаксела (Таксотера) в АТ раннего РМЖ доказано в нескольких крупных рандомизированных исследованиях; показано существенное снижение риска рецидива болезни и смерти от дальнейшего прогрессирования. Возможность использования в монотерапии и в комбинации с другими цитостатиками, предсказуемый профиль токсичности препарата позволяют гибко подходить к выбору схем лечения в различных клинических ситуациях. Высокая эффективность при раннем РМЖ, в том числе при наличии поражения регионарных ЛУ и у пациенток с HER-2-позитивным раком, делает доцетаксел базовым препаратом для АТ.

Исследование BCIRG 001 [17]



Исследование The UNICANCER- PACS 01 [22]



Исследование US Oncology Research Trial 9735 [24]

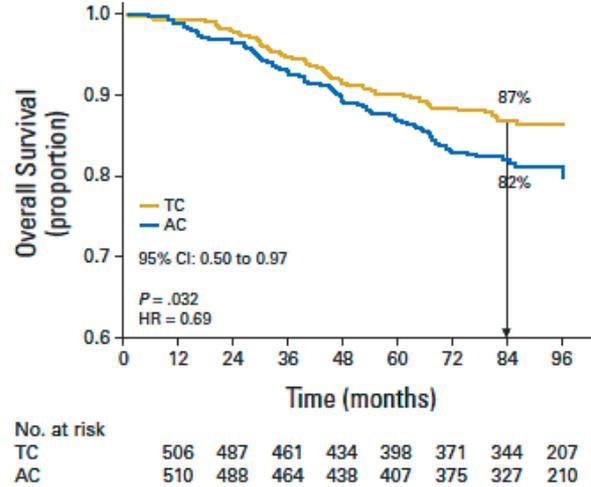
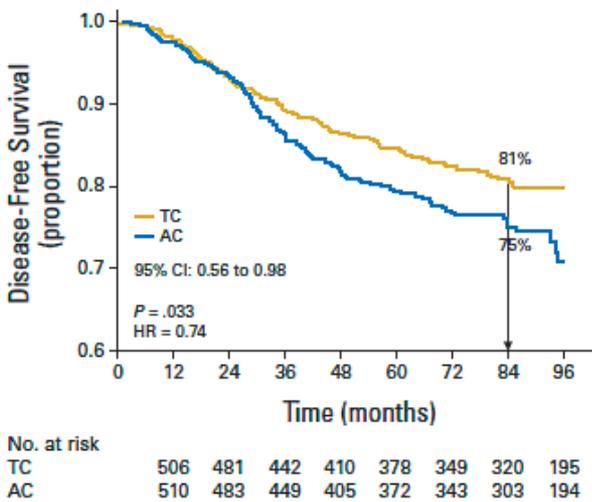


Рис. 2. Прогностическое значение комбинаций с доцетакселом (Таксотером) в АТ операбельного РМЖ по данным рандомизированных исследований

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavelle F., Gueritte-Voegelien F., Guenard D. Taxotere: from yew's needles to clinical practice. *Bull Cancer* 1993;80(4):326–38.
2. Hanauske A.R., Degen D., Hilsenbeck S.G. et al. Effects of Taxotere and taxol on *in vitro* colony formation of freshly explanted human tumor cells. *Anticancer Drugs* 1992;3(2):121–4.
3. Rowinsky E.K., Onetto N., Canetta R.M., Arbusk S.G. Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol* 1992;19(6):646–62.
4. Arioka H., Saijo N. Microtubules and anti-neoplastic drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21(5):583–90.
5. Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet* 1994;344(8932):1267–72.
6. Hanauske A.R., Depenbrock H., Shirvani D., Rastetter J. Effects of the microtubule-disturbing agents docetaxel (Taxotere), vinblastine and vincristine on epidermal growth factor-receptor binding of human breast cancer cell lines *in vitro*. *Eur J Cancer* 1994;30A(11):1688–94.
7. Hill B.T., Whelan R.D., Shellard S.A. et al. Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines *in vitro*. *Invest New Drugs* 1994;12(3):169–82.
8. Bissery M.C., Guenard D., Gueritte-Voegelien F., Lavelle F. Experimental antitumor activity of Taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Canc Res* 1991;51(18):4845–52.
9. Harrison S.D., Dykes D.J., Shepherd R.V., Bissery M.C. Response of human xenografts to taxotere. *Proc AACR* 1992;33:526.
10. Bissery M.C., Nohynec G., Sanderink G.J., Lavelle F. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part 1: preclinical experience. *Anticancer Drugs* 1995;6(3):339–68.
11. Hortobagyi G.N. Recent progress in the clinical development of docetaxel. *Semin Oncol* 1999;26(3 Suppl 9):32–6.
12. Mamounas E.P. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(6 Suppl 6):37–40.
13. Nabholz J.M., Mackey J., Smylie M., Tonkin K. Taxane-based three-drug combination in metastatic and adjuvant treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1998;25(5 Suppl 12):27–31.
14. Costa S.D., von Minckwitz G., Raab G. et al. The role of docetaxel (Taxotere) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26(3 Suppl 9):24–31.
15. Figgitt D.P., Wiseman L.R. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs* 2000;59(3):621–51.
16. Колядина И.В., Макаренко Н.П., Поддубная И.В. Роль таксотера в лечении метастатического рака молочной железы. *Совр онкол* 2009;2(11):10–2.
17. Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T. et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):72–80.
18. Ozdemir N., Aksoy S., Zengin N., Altundag K. Taxanes in the adjuvant treatment of node-negative breast cancer patients. *J BUON* 2012;17(1):27–32.
19. Jones S.E., Collea R., Paul D. et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER-2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1121–28.
20. Bulent Akinci M., Algin E., Inal A. et al. Sequential adjuvant docetaxel and anthracycline chemotherapy for node positive breast cancers: a retrospective study. *J BUON* 2013;18(2):314–20.
21. Yuan P., Xu B.H., Wang J.Y. et al. Docetaxel plus carboplatin versus EC-T as adjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: safety data from a phase III randomized open-label trial. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2012;34(6):465–8.
22. Coudert B., Asselain B., Campone M. et al. Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial. *Oncologist* 2012;17(7):900–9.
23. Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3877–84.
24. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177–83.
25. De Laurentiis M., Cancellato G., D'Agostino D. et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44–53.
26. Martín M., Seguí M.A., Antón A. et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(23):2200–10.
27. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
28. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707–12.
29. De Luca A., Carotenuto A., Rachiglio A. et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *J Cell Physiol* 2008;214(3):559–67.
30. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
31. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673–84.
32. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
33. Gennari A., Sormani M.P., Pronzato P. et al. HER-2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(1):14–20.
34. Pritchard K.I., Messersmith H., Elavathil L. et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(5):736–744.
35. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273–83.
36. Au H.J., Eiermann W., Robert N.J., Pienkowski T. et al. Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER-2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. *Oncologist* 2013;18(7):812–8.