



## 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 ( $\geq 4$ ) с оценкой эффекта каждые 2 цикла.

Добавление таксанов — 4 курса АС (доксорубицин, 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<sup>+</sup>-группы показано достоверное увеличение частоты достижения pCR при добавлении трастузумаба к неoadъювантной ХТ (исследование NOAH [5]).

Проведение дополнительной адъювантной ХТ после полноценной ( $\geq 6$  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<sup>+</sup> или РП<sup>+</sup>);
- *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 ≥50% РЭ<sup>+</sup>-клеток.

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

• *Низкий риск* — нет поражения лимфоузлов — ЛУ(N0) и все следующие признаки:

- pT ≤ 2 см;
- степень злокачественности G<sub>1</sub>;
- 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 — pT > 2 см, степень злокачественности G<sub>2-3</sub>, 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<sup>+</sup>) и отсутствие гиперэкспрессии/амплификации Her-2 (Her-2<sup>-</sup>).

• *Высокий риск:*

- 1) N<sup>+</sup> (1—3 ЛУ) и гиперэкспрессия/амплификация Her-2 (Her-2<sup>+</sup>);
- 2) N<sup>+</sup> (≥ 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 экземе-стан (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<sup>+</sup>-статусом более приемлемо первоначальное использование ИА в течение 5 лет. Доказано, что применение анастрозола в дозе 1 мг в день или летрозолола (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<sup>+</sup>) после завершения адъювантной 5-летней терапии тамоксифеном целесообразно дополнительное назначение ИА в течение 2—5 лет. Доказана польза от применения после тамоксифена экземестана и летрозолола — 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<sup>+</sup>-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 <sup>+</sup>                                            |
| Анти-Her-2-терапия                          | При Her-2 <sup>+</sup> -опухолях**                    | Можно использовать методику, принятую для клинических испытаний                          |
| ХТ:                                         |                                                       |                                                                                          |
| при Her-2 <sup>+</sup> -РМЖ                 | Трастузумаб одновременно с ХТ или после ее проведения | Не доказана возможность применения трастузумаба с ЭТ при высоких РЭ и Her-2 <sup>+</sup> |
| при трижды негативном раке                  | Большинство больных***                                | Альтернативы нет                                                                         |
| при РЭ <sup>+</sup> Her-2 <sup>-</sup> -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+.

\*\*\*Медулярный, апокринный 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<sup>+</sup>Her-2<sup>-</sup>-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 <sup>+</sup> ≥ 4               | N <sup>+</sup> — 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<sup>+</sup>-опухолями, определяемыми ИГХ-методом (Her<sup>+++</sup>) или с использованием FISH-реакции (FISH<sup>+</sup>). 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<sup>+</sup>-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, CEF — циклофосфан, эпирубин, 5-ФУ, FEC — 5-ФУ, эпирубин, циклофосфан, FAC — 5-ФУ, доксорубин, циклофосфан), в том числе при Her-2<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> 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 CAF и TAC — 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<sup>-</sup>) 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/м<sup>2</sup> внутрь в 1—14-й дни;
- метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни.
- 5-ФУ 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.

#### AC (4—6 циклов каждые 3 нед):

- доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

#### EC (6—8 циклов каждые 3 нед):

- эпирубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

#### FAC (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

#### FEC 100\* (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- эпирубин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

#### CEF-120\*\* (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 75 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.

**CAF (6 циклов каждые 4 нед):**

- циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1—14-й дни;
- доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.

**TAC (6 циклов каждые 3 нед):**

- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

Целесообразна поддержка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

**AT (6 циклов каждые 3 нед):**

- доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- доцетаксел (таксотер) 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

**АС→Т:**

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

паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 4 цикла каждые 2 нед. С поддержкой Г-КСФ.

**FEC→D:**

- FEC (см. выше) 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 3 цикла каждые 3 нед.

**A→CMF:**

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

**A→D→CMF:**

- доксорубин 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 3 цикла каждые 3 нед, затем CMF 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., Gnant 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., Gnant 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., Pienkowski 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.