

РОЛЬ ТАКСАНОВ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Божок

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Адьювантная терапия применяется при раке молочной железы (РМЖ) более четверти столетия. Она внесла революционные изменения в результаты лечения этого заболевания и привела к значительному увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости — основных критериев оценки терапии злокачественных новообразований [1]. Эффективность адьювантной химиотерапии РМЖ подтвердил метаанализ Оксфордской группы по изучению раннего РМЖ (ЕВСТСГ), проведенный в 1995 и 2000 гг. В этом анализе получено подтверждение большей эффективности антрациклинсодержащих режимов химиотерапии по сравнению с прочими, что проявилось в улучшении показателей общей и безрецидивной выживаемости. Высокая эффективность адьювантных и неадьювантных режимов на основе антрациклинов подтверждена также в рандомизированных исследованиях, проведенных в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова [2]. Многообещающими являются схемы, содержащие таксаны, с учетом их доказанной высокой эффективности при метастатическом РМЖ, уникального механизма действия, отсутствия перекрестной резистентности с антрациклинами. Получены результаты нескольких клинических исследований, демонстрирующих некоторое улучшение результатов лечения раннего РМЖ при включении таксанов в режимы адьювантной химиотерапии.

Паклитаксел в адьювантной терапии

Эффективность адьювантного лечения с включением паклитаксела изучается в нескольких клинических исследованиях [3—9].

В большинстве исследований паклитаксел использовался последовательно с антрациклинами с целью избежать кардиотоксичности, наблюдавшейся при их одновременном использовании в пилотных испытаниях [9].

Исследование CALGB 9344

Наиболее крупное исследование CALGB 9344 проведено группой В по исследованию рака и лейкозов [4]. Изначально это исследование планировалось для оценки роли интенсивности дозы доксорубина при адьювантной терапии РМЖ, но на последних этапах планирования было решено включить в дизайн исследования дополнительную терапию паклитакселом с учетом поступивших сведений об его высокой эффективности при метастатическом РМЖ. Количество пациентов было уве-

лично, и дизайн исследования стал факториальным 3x2 с целью оценить эффективность трех различных доз доксорубина в схеме АС и влияние дополнительной терапии паклитакселом. С 1994 по 1997 г. в исследование было включено 3170 женщин, страдающих операбельным РМЖ с поражением подмышечных лимфатических узлов (ЛУ). Пациентки были рандомизированы в одну из трех групп, где предполагалась химиотерапия по схеме АС (доксорубин 60, 75 или 90 мг/м² и циклофосфан во всех трех группах 600 мг/м², в группе с дозой доксорубина 90 мг/м² профилактически использовался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ), циклы повторяли каждые 3 нед и далее у части больных следовали 4 курса химиотерапии паклитакселом 175 мг/м². После окончания химиотерапии пациенты с рецепторположительными опухолями получали адьювантную терапию тамоксифеном 20 мг ежедневно в течение 5 лет, а пациенты, которым были выполнены радикальные резекции молочных желез, подверглись адьювантной лучевой терапии. Лучевая терапия после мастэктомии назначалась по усмотрению исследователей.

Первый запланированный промежуточный анализ был проведен через 8 мес после включения последнего пациента, когда было зарегистрировано 453 рецидива и смерти [3]. Оба вида химиотерапии имели вполне приемлемую переносимость. При средней продолжительности наблюдения 20 мес было зарегистрировано достоверное улучшение безрецидивной (90% против 86%, $p=0,008$) и общей выживаемости (97% против 95%, $p=0,04$) в группе пациентов, получавших паклитаксел. В группах, получавших различные дозы доксорубина, не было различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости. Второй промежуточный анализ был проведен при средней продолжительности наблюдения 30 мес; его результаты были представлены в Комиссию контроля качества пищи и медикаментов (FDA), результатом чего явилось утверждение последовательного применения паклитаксела после режима АС у больных РМЖ с метастазами в подмышечные ЛУ. Этот анализ продемонстрировал сокращение относительного риска рецидива (ОРР) на 22% ($p=0,0022$) и относительное сокращение риска смерти на 26% ($p=0,0065$) при терапии пакли-

Таблица 1. Результаты промежуточных анализов исследования CALGB 9344

Показатель	Средняя продолжительность наблюдения, мес				
	21	30	52	62	69
Количество					
рецидивов	453	624	901	1042	1054
смертей	200	342	589	721	742
Относительное сокращение риска при использовании паклитаксела, %					
рецидива	22	22	13	Н.д.	17
смерти	26	26	14	Н.д.	18

Примечание. Н.д. — нет данных.

Таблица 2. Характеристики пациентов в исследованиях CALGB 9344 и NSABP B-28

Параметр	CALGB 9344	NSABP B-28
Прием тамоксифена	Отсроченный	Одновременный
Доля больных, %		
с 1—3 подмышечными метастазами	46	70
с 4 и более подмышечными метастазами	54	30
в пременопаузальном возрасте	62	51
с ЭР-положительным статусом	59	66
ОРР		
ЭР-отрицательный статус	0,69 (0,57—0,84)	0,83 (0,65—1,05)
ЭР-положительный статус	0,92 (0,79—1,08)	0,88 (0,72—1,07)

такселом. Тем не менее Европейская комиссия (European Regulatory Agency) не сочла эти данные достаточно убедительными для разрешения паклитаксела к адъювантному применению. Третий промежуточный анализ был проведен при среднем сроке наблюдения 52 мес. Преимущество в показателях безрецидивной и общей выживаемости в пользу паклитаксела по-прежнему сохранялось, однако различия больше не были статистически достоверными ($p=0,0745$) и сокращение ОРР значительно уменьшилось (13%). Четвертый промежуточный анализ при сроке наблюдения 62 мес и последний опубликованный анализ после 69 мес наблюдения снова продемонстрировали статистически достоверные различия в общей выживаемости ($p=0,01$ и $p=0,0064$ соответственно; табл. 1). В обсуждении результатов исследования основные споры ведутся вокруг дизайна исследования: поскольку длительность терапии была различной в сравниваемых группах, чем в конечном итоге объяснить различия в результатах — различной эффективностью препаратов или же просто временным фактором?

Вызывают интерес также результаты подгруппового анализа. В запланированном анализе показатели эффективности терапии были лучше в группе, получавшей паклитаксел, независимо от размера первичной опухоли, коли-

чества метастазов в подмышечных ЛУ, менопаузального статуса. Однако в незапланированном анализе с учетом рецепторного статуса было обнаружено, что только пациенты с рецепторотрицательными опухолями (т.е. не получающие тамоксифен) имеют преимущество от дополнительной терапии паклитакселом (ОРР 0,72 и 0,91 при рецепторотрицательных и рецепторположительных опухолях соответственно). Эта находка интересна и требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Исследование NSABP B-28

В это рандомизированное исследование в 1995—1998 гг. было включено 3060 женщин, страдающих РМЖ с метастазами в подмышечные ЛУ. Сравнивали два варианта лечения — 4 курса АС или те же 4 курса АС с последующей терапией паклитакселом (4 курса, 225 мг/м²) [6]. С началом химиотерапии все пациентки старше 50 лет, а также моложе 50 лет, но с рецепторположительными опухолями, начинали прием тамоксифена 20 мг ежедневно в течение 5 лет.

После 5-летнего наблюдения установлено, что терапия паклитакселом после режима АС достоверно уменьшает ОРР на 17% (ОРР 0,83, $p=0,006$). 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе АС→паклитаксел была $76\pm 2\%$, а в группе АС $72\pm 2\%$. Наблюдалось также некоторое увеличение показателей общей выживаемости, однако оно не было статистически зна-

чимым (относительный риск смерти 0,93; $p = 0,46$). 5-летняя общая выживаемость составила $85 \pm 2\%$ в обеих группах. Согласно протоколу исследования, тамоксифен получали 85% пациенток, хотя лишь у 66% были ЭР-положительные опухоли (табл. 2). Подобно исследованию CALGB, сокращение ОРР было большим в группе с отрицательными рецепторами стероидных гормонов, хотя в этом исследовании оно ни в одной из групп не было статистически достоверным.

Исследование ECTO

Европейское кооперированное исследование адъювантной химиотерапии при операбельном РМЖ (ECTO) проводилось в 20 европейских центрах под руководством Европейского института онкологии (руководитель проекта L. Gianni, координатор P. Valagussa). НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, как одному из ведущих центров, дано официальное разрешение на использование материалов исследования и их представления. Одной из основных задач исследования была сравнительная оценка эффективности адъювантной химиотерапии $Ax4 \rightarrow CMF \times 4$ против $ATx4 \rightarrow CMF \times 4$.

В исследование включали больных операбельным РМЖ с размером опухоли более 2 см ($T2-3N0-1M0$) (по классификации Международного противоракового союза 1986 г.). Выполнялось не только морфологическое исследование материала трепанобиопсии, но и определение степени гистологической злокачественности опухоли и уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов иммуногистохимическим методом.

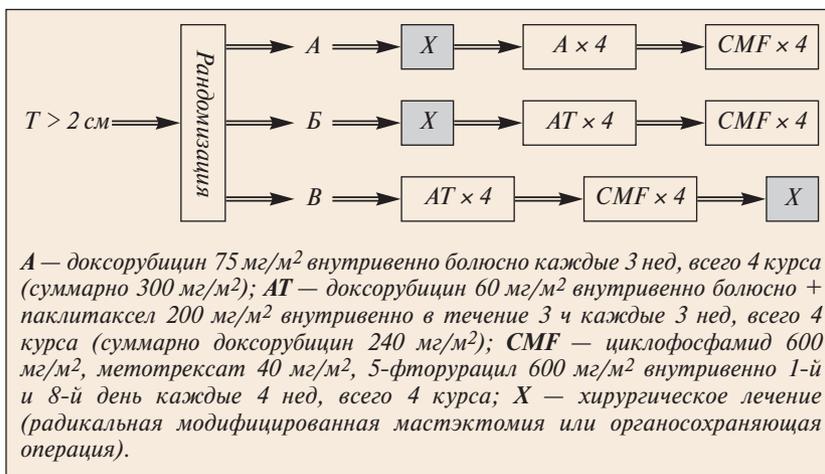
В период с ноября 1996 г. по май 2002 г. в исследование было включено 1355 пациенток.

Рандомизация по виду лечения проводилась в центральном офисе ECTO (Милан). Пациенток включали в одну из трех лечебных групп (см. схему).

По окончании химиотерапии всем больным с положительными гормональными рецепторами назначался тамоксифен 20 мг/сут на 5 лет.

Полный курс лечения (8 циклов химиотерапии) получили 89% больных. Первый этап лечения (4 цикла А или АТ) получили 97% больных. По основным характеристикам больные примерно одинаково распределены по всем лечебным группам. Средний период наблюдения в исследовании составил 45 мес, что позволяет оценить как непосредственную, так и отсроченную токсичность режимов, приме-

Дизайн исследования ECTO



няемых в исследовании ECTO. Основные побочные эффекты существенно не различались между двумя вариантами лекарственного лечения ($A \rightarrow CMF$ в группе А и $AT \rightarrow CMF$ в группах Б и В). Исключение составила периферическая нейропатия, которая значительно чаще наблюдалась при использовании паклитаксела, однако она быстро купировалась после прекращения лечения, за исключением двух случаев.

Изучению кардиологической токсичности в исследовании уделялось повышенное внимание. Токсичность II степени в группах адъювантной химиотерапии (А и Б) наблюдалась несколько чаще, чем в группе неoadъювантного лечения (группа В). Кардиологическая токсичность II степени подразумевала уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 50% или более чем на 20% от начального уровня. У 6 больных (3 из группы А — 0,5%, 3 из группы В — 0,3%) наблюдалась токсичность III степени. В исследовании было отмечено, что ФВЛЖ наиболее существенно снижается непосредственно после антрациклинсодержащего этапа лечения и далее практически не изменяется (рис. 1).

По результатам многолетних клинических исследований антрациклинсодержащих режимов, частота кардиологической токсичности III степени достигает 1% и проявляется эта токсичность, как правило, в течение первых двух лет. В исследовании ECTO при добавлении к доксорубину паклитаксела эта цифра не была превышена при сроке наблюдения более 2 лет. Таким образом, предварительно можно заключить, что режим $AT \rightarrow CMF$ является безопасным для пациентов с точки зрения непосредственной и отсроченной токсичности.

При среднем периоде наблюдения 45 мес 5-летняя безрецидивная выживаемость составила в группе $A \rightarrow CMF$ и $AT \rightarrow CMF$ 73 и 81% ($p=0,01$) соответственно, при этом ОРР при адъювантной химиотерапии $AT \rightarrow CMF$ снижался на 45% (рис. 2).

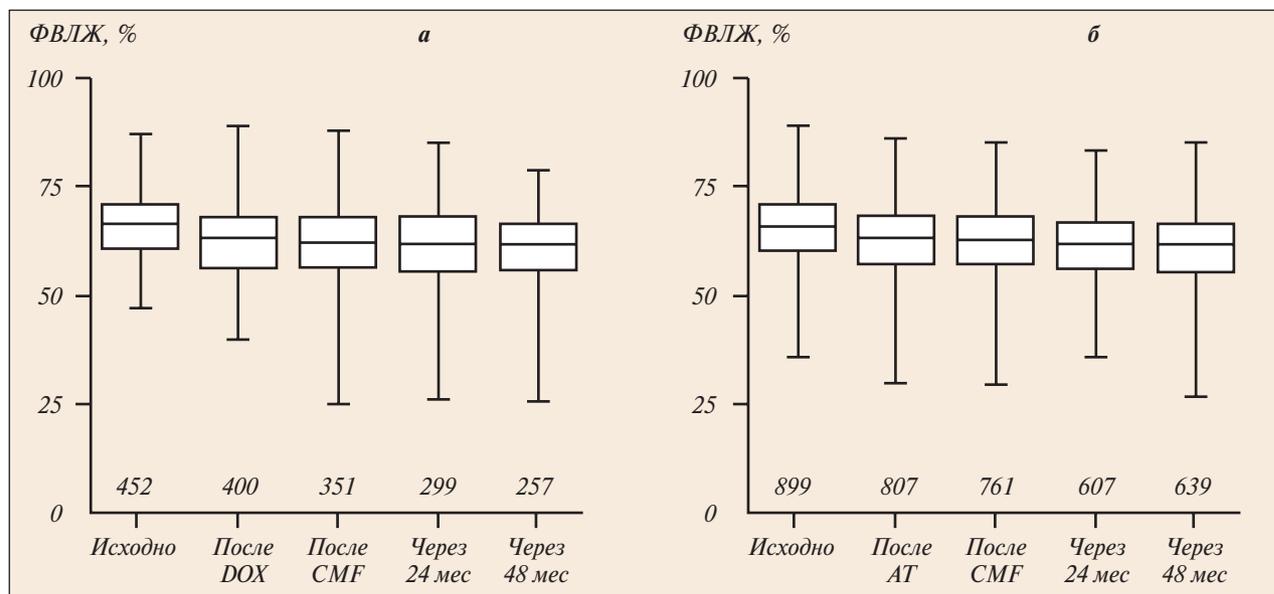


Рис. 1. Сократимость миокарда при адъювантной терапии А →СМФ (а) и АТ→СМФ (б).
Цифры над осью абсцисс — число больных

В многофакторном анализе подтверждено значимое влияние варианта адъювантного лечения на частоту рецидивирования в группах адъювантной химиотерапии (А и Б) наряду со степенью гистологической злокачественности опухоли и наличием метастазов в подмышечных ЛУ.

В отношении общей выживаемости следует отметить, что она несколько выше в группе АТ→СМФ, однако различия не достигли статистически достоверного уровня. 5-летняя общая выживаемость составила соответственно 87% в группе А→СМФ и 91% в группе АТ→СМФ (относительный риск смерти 0,71, $p=0,16$).

Таким образом, к настоящему времени ЕСТО — первое крупное исследование, в котором путем прямого сопоставления двух равных

по продолжительности вариантов адъювантного лечения РМЖ получено убедительное доказательство эффективности дополнительного применения паклитаксела — ОРР при применении режима АТ→СМФ уменьшается на 34% по сравнению с режимом А→СМФ. При этом кардиотоксичность сопоставима со стандартными антрациклинсодержащими режимами.

Исследование M.D.Anderson Center

В этом исследовании паклитаксел также использовался последовательно по отношению к антрациклинсодержащей комбинации [7]. 524 пациента с операбельным РМЖ были рандомизированы на два варианта лечения — 8 курсов FAC (фторурацил 500 мг/м² в 1-й и 4-й день, доксорубин 50мг/м² в виде продолжающейся инфузии в 1–3-й день, циклофосфамид 500 мг/м² в 1-й день) или 4 курса паклитаксела 250 мг/м² каждые 3 нед и далее 4 курса FAC. Первичные пациенты (n=174) получали первые 4 курса химиотерапии до операции, пациенты, включенные в исследование после операции, получали все 8 курсов послеоперационно (всего 350). Женщины 50 лет и старше с ЭР-положительными опухолями получали адъювантно тамоксифен 5 лет. Набор пациентов был закончен в июне 1998 г., а результаты опубликованы в 2002 г.

При медиане наблюдения 60 мес (5–89 мес) безрецидивная выживаемость составила 83% в группе FAC и 86% в

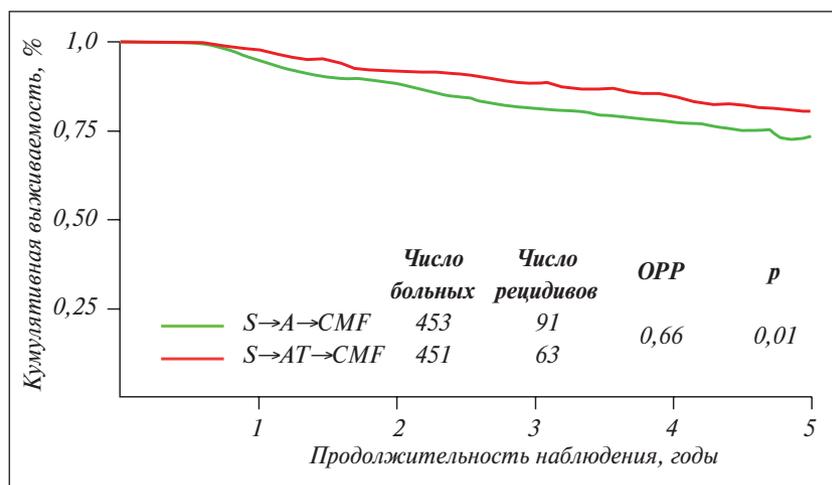


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость при адъювантной химиотерапии А→СМФ и АТ→СМФ

группе FAC→паклитаксел ($p=0,09$) и разница была в пользу паклитаксела во всех группах (ЭР-положительных и ЭР-отрицательных), но не достигала уровня достоверности. Так как это исследование было спланировано с целью выявить 15% различие в безрецидивной выживаемости с достоверностью 80%, оно, естественно, не смогло обнаружить небольшие преимущества в пользу паклитаксела, доказанные в исследовании CALGB. Дальнейшее наблюдение за пациентами и сбор информации сделают это исследование более информативным.

В исследовании наблюдалось довольно значительное количество фебрильных нейтропений в группе FAC→паклитаксел (40% против 20% в группе FAC), в связи с чем в ходе исследования было рекомендовано профилактическое использование Г-КСФ. Значительной кардиотоксичности не наблюдалось ни в одной из групп.

Доцетаксел в адъювантной терапии РМЖ *Исследование BCIRG 001*

В исследовании BCIRG 001 оценивалось комбинированное использование доцетаксела и доксорубицина — сравнивались схема TAC в дозах 75/50/500 мг/м² и стандартный режим FAC, предполагалось проведение 6 циклов каждые 3 нед. В исследование была включена 1491 больная РМЖ с метастазами в ЛУ. Пациенты с положительными рецепторами стероидных гормонов в опухоли получали тамоксифен в течение 5 лет по окончании химиотерапии. Все пациентки после радикальных резекций подвергались лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы, лучевая терапия после мастэктомии назначалась по решению лечащего врача.

Получены результаты исследования при 55 мес наблюдения [10].

Установлено, что риск рецидива достоверно снижается в группе TAC — на 28% в относительном выражении и на 7% в абсолютном ($p=0,001$), при этом наибольшее снижение наблюдается в группе пациентов с 1–3 подмышечными метастазами (табл. 3). Отмечено также достоверное улучшение показателей общей выживаемости (снижение относительного риска смерти на 30 и на 6% в абсолютном выражении, $p=0,008$). При подгрупповом анализе обнаружено, что эффект схемы TAC проявляется

Таблица 3. *Результаты анализа исследования BCIRG 001 при 55 мес наблюдения*

Показатель	Относительный риск TAC/FAC (95% доверительный интервал)	<i>p</i>
Безрецидивная выживаемость после стандартизации по количеству метастатических ЛУ:		
1–3 метастатических ЛУ	0,72 (0,59–0,88)	0,001
более 4 метастатических ЛУ	0,61 (0,46–0,82)	0,0009
Общая выживаемость после стандартизации по количеству метастатических ЛУ	0,83 (0,63–1,08)	0,17
	0,70 (0,53–0,91)	0,008

Таблица 4. *Результаты подгруппового анализа исследования BCIRG 001 (безрецидивная выживаемость)*

Фактор	Относительный риск TAC/FAC	<i>p</i>
Статус рецепторов гормонов в опухоли:		
положительный	0,73	0,008
отрицательный	0,66	0,003
Статус Her-2/neu:		
положительный	0,60	0,009
отрицательный	0,76	0,05

независимо от рецепторного статуса опухоли и экспрессии Her-2/neu, но при этом более значительно выражен в группе с отрицательными гормональными рецепторами в опухоли и гиперэкспрессией Her-2/neu (табл. 4). Интересно, что режим TAC значительно чаще индуцирует аменорею, чем режим FAC у женщин моложе 50 лет, что может служить одним из объяснений его эффективности в группе больных с ЭР+/ПР+-опухолями. Оба режима отличались хорошей переносимостью. Следует отметить, что в группе TAC значительно чаще наблюдалась фебрильная нейтропения (24,7% против 2,5%), но смертельных исходов не было. Все пациенты в группе TAC профилактически получали антибиотики, а также Г-КСФ после первого эпизода фебрильной нейтропении. С учетом высокой частоты этого осложнения исследователи предлагают с профилактической целью использовать колониестимулирующие факторы пролонгированного действия (пег-филграстим).

Таким образом, исследование BCIRG 001 впервые статистически значимо доказало преимущество комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом в адъювантной химиотерапии больных РМЖ с поражением ЛУ по сравнению со стандартным режимом FAC.

Исследование PACS 01

К настоящему моменту получено также подтверждение преимущества последовательного применения антрациклинов и доцетаксела в адъювантной терапии РМЖ. В исследовании PACS 01 Французской федерации онколо-

гических центров сравнивалась эффективность адъювантной химиотерапии FEC100 x 6 и терапии FEC100 x 3 → Т x 3 [11]. По показаниям после завершения адъювантной химиотерапии назначали лучевую терапию, а при положительных рецепторах стероидных гормонов в опухоли пациенты получали тамоксифен в течение 5 лет. За период 1997—2000 гг. в исследование было включено 1999 больных операбельным РМЖ с метастазами в подмышечные ЛУ. 5-летнее наблюдение показало, что при добавлении доцетаксела увеличивается безрецидивная выживаемость (5-летняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе 73,2%, в группе доцетаксела 78,3%, $p=0,014$), при этом ОРР снижается на 17%. Показатели общей выживаемости также были достоверно выше в группе, получавшей доцетаксел (90,7% против 86,7% в основной группе, $p=0,017$), риск смерти снижался на 23%. При подгрупповом анализе установлено, что результаты лечения не зависели от рецепторного статуса опухоли, а наибольшие различия в безрецидивной и общей выживаемости наблюдались в группе больных старше 50 лет. В отношении токсических эффектов отмечено, что при использовании доцетаксела достоверно выше была частота фебрильных нейтропений (11,2% против 8,4%), а в контрольной группе чаще наблюдались выраженные диспептические явления и клинически значимое снижение ФВЛЖ. При 5-летнем наблюдении не зарегистрировано каких-либо неожиданных токсических эффектов лечения.

Таким образом, PACS 01 — это второе исследование III фазы, в котором удалось доказать увеличение безрецидивной и общей выживаемости при использовании доцетаксела в адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением ЛУ.

Остается ряд вопросов, на которые должны ответить исследования второго поколения, посвященные адъювантному применению таксанов. Целью этих исследований является сравнение эффективности последовательного и комбинированного применения антрациклинов и таксанов, изучение дозоуплотненных режимов (NSABP B-30, BCIRG 005).

В исследовании CALGB C9741 все 4 режима лечения включали паклитаксел [8], т.е. дизайн исследования подразумевал не исследование эффективности паклитаксела как такового, а проверку гипотезы об эффективности дозоуплотненных режимов. Факториальный дизайн 2x2 предусматривал, таким образом, сравнение обычных и дозоуплотненных режимов, а также последовательного и комбинированного применения препаратов. С 1997 по 1999 г. в исследование было включено 2005 женщин с операбельным РМЖ и мета-

стазами в подмышечные лимфоузлы. Пациентов рандомизировали в одну из четырех лечебных групп:

- 1-я группа (последовательный, традиционный режим) — доксорубин 60 мг/м² каждые 3 нед, 4 курса, далее паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед 4 курса, далее циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед 4 курса;

- 2-я группа (последовательный, дозоуплотненный режим) — та же последовательность препаратов и те же дозы, что в предыдущем варианте, но курсы повторяются каждые 2 нед, при этом используется Г-КСФ в 3—10-й дни каждого курса;

- 3-я группа (комбинированный, традиционный режим) — АС (доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м²) каждые 3 нед 4 курса, далее паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед 4 курса;

- 4-я группа (комбинированный, дозоуплотненный режим) — та же последовательность и дозы, что в предыдущем режиме, но курсы повторяются каждые 2 нед, при этом используется Г-КСФ в 3—10-й дни каждого курса.

Промежуточный анализ проведен при медиане наблюдения 3 года. Дозоуплотненные режимы продемонстрировали достоверное улучшение безрецидивной (85% против 81% в группах с традиционными режимами, $p=0,007$) и общей выживаемости (92% против 90%, $p=0,014$), что соответствовало сокращению ОРР на 26% и относительного риска смерти на 31%. Не было обнаружено достоверного различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от того, последовательная или комбинированная химиотерапия проводилась. Всего 8% циклов было отложено из-за гематологической токсичности.

Таким образом, результаты исследования CALGB C9741 продемонстрировали, что дозоуплотненная химиотерапия позволяет улучшить результаты лечения и может безопасно применяться при условии использования Г-КСФ. Для окончательного заключения требуется дальнейшее наблюдение.

Продолжается исследование NSABP B-38, сравнивающее режим ТАС (аналогичный исследованиям NSABP B-30 и BCIRG 001) и последовательный дозоуплотненный вариант лечения АС→паклитаксел (подобно исследованию CALGB 9741), а также третий вариант терапии, где к паклитакселу добавляется гемцитабин также в дозоуплотненном варианте.

Наконец, исследуется возможность замены антрациклинов таксанами, например, в комбинациях с герцептином, когда необходимо избежать потенциальной кардиотоксичности. Этот подход изучается в исследовании BCIRG 006, сравнивающем режимы АС→доцетаксел, АС→доцетаксел+трастузу-

маб и доцетаксел+трастузумаб+карбоплатин у больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что возможность излечения заболевания рассматривается только в отношении раннего РМЖ, когда после радикальной операции применяется адъювантное лечение. По этой причине ведутся интенсивные поиски режимов, позволяющих улучшить показатели выживаемости без избыточной токсичности. В этом отношении таксаны являются наиболее перспективными препаратами. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях убедительно продемонстрирована эффективность

таксанов в адъювантном лечении РМЖ. С помощью последовательного применения и комбинации антрациклина и паклитаксела (АС→Т, АТ→СМФ), а также комбинации ТАС (доцетаксел + доксорубин + циклофосфан) и последовательного применения доцетаксела после 3 циклов химиотерапии FEC100 продемонстрировано статистически значимое улучшение показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными режимами. Для оценки отсроченных побочных эффектов адъювантного лечения (таких как лейкозы, проявления кардиотоксичности) требуется еще довольно длительное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). С.-Пб.; Гиппократ; 1992.
2. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Иванова О.А. и др. Эффективность адъювантной химиотерапии антрациклинами (адриабластином, доксорубицином) у больных раком молочной железы IIб—IIIa стадий. *Вопр онкол* 1998;(4):403—7.
3. Henderson I.C., Berry D., Demetry G. et al. for CALGB, ECOG, SWOG and NCCTG. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proceedings of the 34th Annual Meeting of the American Society of Medical Oncology*, Los Angeles, May 16—19, 1998; 101a.
4. Henderson I.C., Berry D., Demetry G. et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 976—83.
5. Henderson I.C. Adjuvant chemotherapy: taxanes — the “pro” position. Presented at the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1, 2000, Bethesda, MD.
6. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686—96.
7. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1073—9.
8. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431—9.
9. 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(24):8715—21.
10. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302—13.
11. Coltman C.A. Taxotere regimen significantly improves survival in women with node-positive early stage breast cancer. Presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Tx, December, 2004.
12. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930—42.
13. Gianni L. European Cooperative Trial Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression from adding Paclitaxel (T) to Doxorubicin (A) followed by Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil (CMF). Presented at the 41st Annual Meeting of ASCO, Orlando, Florida, 2005, 16 May.
14. Jones S.E., Savin M., Holmes F.A. et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (Pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC). *Proceedings of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, San Francisco, May 12—15, 2001; 33a.
15. Mamounas E. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in node-positive breast cancer: third interim analysis of NSABP B-28. Presented at the National Institutes Of Health Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1—3, 2000, Bethesda, MD.
16. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC improves disease-free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients. *BCIRG 001*, 55 months follow-up. Presented at the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Tx, December 3, 2003; abstr. 43.
17. Nabholz J.M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, Orlando, May 18—21, 2002; 36a.
18. NSABP. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and Cyclophosphamide: Preliminary results from NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:210.
19. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):S16.