

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



118

И.А. Крячок, А.А. Губарева,
Е.М. Алексик, Е.С. Филоненко

Адрес:

Алексик Елена Михайловна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-21-56
E-mail: aleksik@bigmir.net

Ключевые слова: рак грудной железы, адъювантная полихимиотерапия, гормонотерапия.

Рак грудной железы занимает 1-е место среди всех злокачественных заболеваний у женщин. Одним из основных методов лечения больных данной онкопатологией является лекарственная терапия. Применение адъювантной химиотерапии и гормонотерапии существенно улучшает результаты лечения пациенток, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 98% в прогностически благоприятных группах. В данной статье представлены принципы выбора адъювантной терапии больных раком грудной железы.

Выбор тактики эффективного лечения при злокачественных новообразованиях грудной железы (ЗНГЖ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной онкологии. ЗНГЖ занимает ведущее место в показателях заболеваемости и смертности среди всех злокачественных опухолей в женской популяции и составляют около 20% [1, 2]. В мире ежегодно регистрируют более 1 млн случаев впервые выявленного ЗНГЖ, и каждый год более 600 тыс. больных умирают от этого заболевания [3]. Аналогичная тенденция существует и в Европе [4]. В Украине ЗНГЖ также являются самыми распространенными онкологическими заболеваниями у женщин [5]. По данным Национального канцер-регистра [2], количество заболевших ЗНГЖ в 2010 г. составило 17 410 человек, что соответствует 19,3% всех злокачественных опухолей у женщин; умерли от данной патологии 7969 больных, что составляет 16,5% всех смертей по причине рака среди женщин.

Самую высокую смертность от ЗНГЖ регистрируют в возрасте 40–50 лет. При этом важно отметить, что пик заболеваемости ЗНГЖ приходится на возраст 45–60 лет. Таким образом, чаще заболевают ЗНГЖ и умирают от них женщины трудоспособного возраста, в то время как онкологическая заболеваемость в общем достигает максимума к 70–80 годам. Риск развития ЗНГЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раз выше, чем до 65 лет и почти в 150 раз выше, чем в молодом возрасте до 30 лет.

Своеобразие течения ЗНГЖ и биологические особенности опухолей данной локализации обуславливают использование на определенных этапах заболевания всех существующих

методов лечения — хирургического, лучевого, гормонального и химиотерапевтического. Однако оптимальная последовательность их применения до сих пор остается объектом активных клинических исследований.

Кроме возраста, в мировой литературе представлены данные еще о многочисленных разнообразных факторах риска развития у больных со ЗНГЖ, влияющих на выбор тактики лечения этой патологии. Однако все они сводятся к двум молекулярно-биологическим категориям: первая — повышенная экспозиция к эстрогенам и вторая — дефицит средств поддержания геномной целостности [6].

Современные представления о факторах риска с точки зрения патогенеза ЗНГЖ можно представить в виде схемы (рисунок) [7].

Более 10 лет назад был описан пролиферативный эффект эстрогенов на эпителий грудной железы. Но только недавно стало известно, что это не единственный механизм их воздействия. Оказалось, что некоторые метаболиты эстрогенов могут напрямую вызывать повреждение клеточной ДНК. В некоторых случаях эстрогенную перегрузку (раннее менархе или поздняя менопауза) по крайней мере частично можно объяснить генетической вариабельностью. Однако обычно источником гиперэстрогении являются факторы, имеющие отношение к современному образу жизни: малое количество или отсутствие родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности кормления грудью, переизбыток, недостаток физической нагрузки и т.д. Неоднократно подтвержден неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной

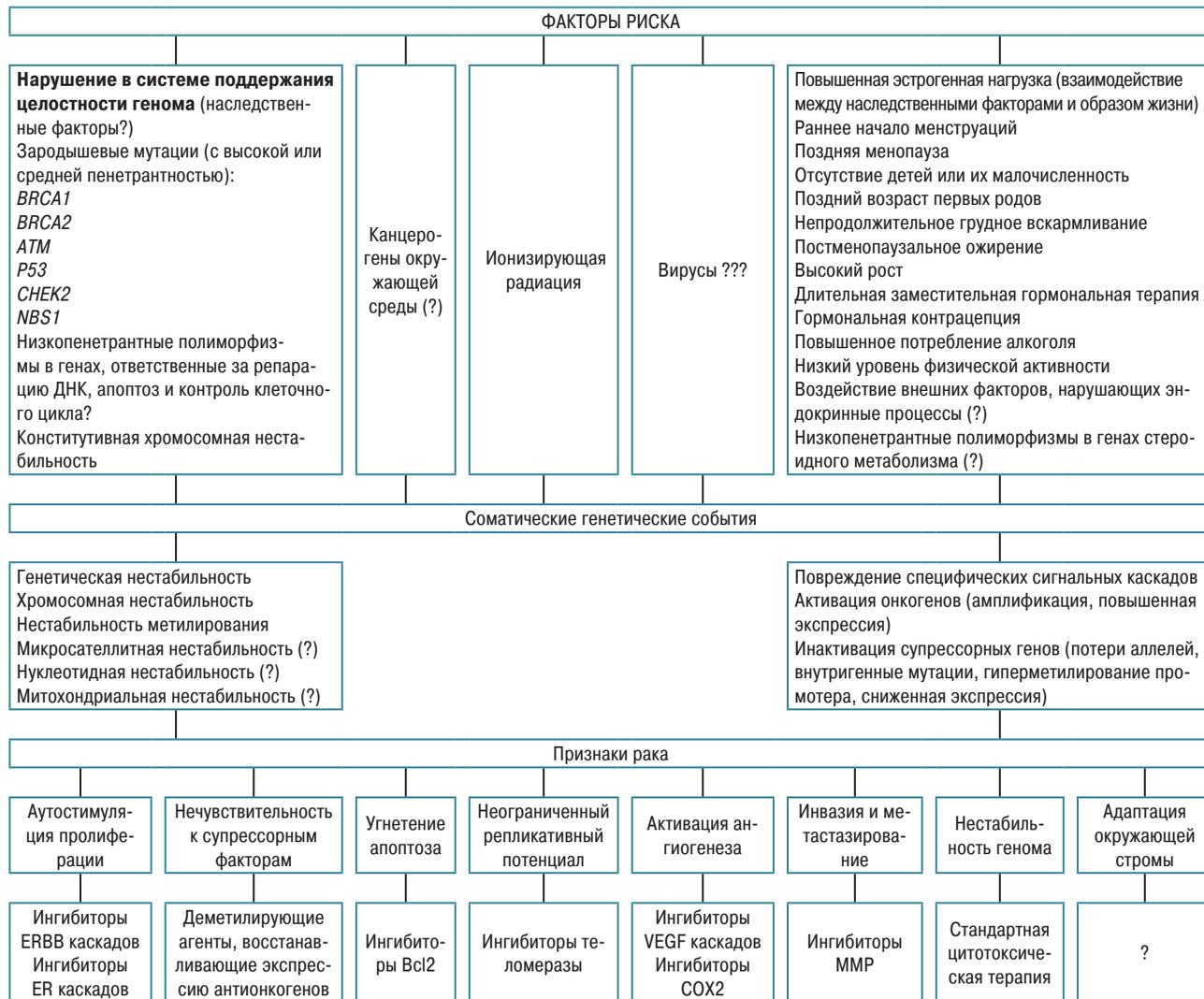


Рисунок. Факторы риска и молекулярный патогенез рака молочной железы

терапии в развитие ЗНГЖ, но полного единодушия в этом вопросе до сих пор нет [7]. В настоящее время изучается роль других экзогенных эндокринных факторов [8, 9]. В отличие от специфики рака легкого и рака мочевого пузыря, ни один из канцерогенов окружающей среды не удалось убедительно связать с развитием ЗНГЖ. Результаты исследования связи диетических добавок и риска возникновения ЗНГЖ также оказались неубедительными [7]. Некоторые исследователи выявили связь между неоднократной травматизацией грудной железы и последующим развитием ЗНГЖ [10]. На протяжении многих лет изучали роль вирусной природы ЗНГЖ, однако в этом вопросе нет единого мнения [11].

Вторая категория молекулярно-биологических факторов риска развития ЗНГЖ — это факторы, опосредующие дефицит средств поддержания геномной стабильности. Отметим две линии аргументов. Во-первых, все известные гены предрасположенности к ЗНГЖ задействованы в распознавании или

восстановлении повреждений клеточной ДНК. Во-вторых, существуют очень убедительные исследования, демонстрирующие связь между риском возникновения ЗНГЖ и конституционной хромосомной нестабильностью [7, 12, 13].

Самые значимые гены предрасположенности к ЗНГЖ — это *BRCA1* (№ NM-007294 в GenBank) и *BRCA2* (№ NM-000059 в GenBank). Эти гены играют ключевую роль в репарации клеточной ДНК, регуляции клеточного цикла, транскрипции и ремоделировании хроматина [7]. Их вклад в частоту наследственных заболеваний ЗНГЖ составляет около 20% [7, 14]. Исследования семей с наследственными ЗНГЖ продемонстрировали фатальный риск развития рака данной локализации у носительниц мутаций гена *BRCA*. С другой стороны, среди случайной выборки больных со ЗНГЖ в возрасте до 70 лет пенетрантность гена *BRCA1* составляет 65% и только 45% — для *BRCA2* [15].

В определенном смысле гены *ATM*, *p53*, *PTEN*, наследственные мутации

в которых предрасполагают к атаксии-телеангиэктазии, наследственному синдрому Ли-Фраумени и Коудена, также могут быть рассмотрены как гены предрасположенности к ЗНГЖ, поскольку отмечено значительное повышение частоты возникновения ЗНГЖ среди гетерозиготных носительниц этих генов [7, 16]. В большинстве случаев возникновение ЗНГЖ не связано с наследованием зародышевых мутаций. Тем не менее эпидемиологические данные указывают на несомненное существование генетического компонента в патогенезе спорадических случаев ЗНГЖ [7].

Неудовлетворенность результатами только хирургического лечения больных со ЗНГЖ в расширенных и сверхрасширенных вариантах, рано или поздно заканчивающегося развитием отдаленных метастазов у 70–80% прооперированных больных, подтолкнула исследователей к поиску дополнительных системных лечебных воздействий, в частности к использованию химиотерапии (ХТ) и гормонотерапии.

Особенности течения и эффективность лечения ЗНГЖ прежде всего определяются биологическими характеристиками опухолевых клеток — содержанием рецепторов стероидных гормонов (эстрогена — РЭ и прогестерона — РП), уровнем секреции Her-2/neu, степенью злокачественности (G), распространенностью процесса (стадия заболевания), а также возрастом и состоянием овариальной функции больной.

По современным представлениям о прогнозе течения ЗНГЖ и подходам к лечению, больных достаточно четко распределяют в зависимости от биологических характеристик опухоли: 1) больные с гормоночувствительными опухолями, положительными по РЭ и/или РП; 2) больные, опухоли которых характеризуются наличием гиперэкспрессии Her-2/neu; и 3) больные с так называемыми трижды негативными ЗНГЖ, отрицательными как по содержанию РЭ и/или РП, так и Her-2/neu [17]. Прогноз заболевания наиболее благоприятный у больных с гормоночувствительными ЗНГЖ, при которых можно достичь хорошего эффекта от сочетания радикальной органосохраняющей операции и последующей адъювантной терапией с минимальной токсичностью.

ЗНГЖ относятся к гормонозависимым опухолям, и, соответственно, гормонотерапия является одним из важнейших методов лечения этого заболевания.

При лечении больных с гормоночувствительным ЗНГЖ в настоящее время широко применяют гормонотерапию. Несмотря на различные механизмы действия, роль всех известных на сегодня методов гормонотерапии сводится в конечном счете к снижению влияния эстрогенов на опухолевые клетки, что в случае гормонозависимой опухоли приводит к замедлению ее роста, а у некоторых больных — к уменьшению уже существующих опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения [17]. У женщин в менопаузе это может быть достигнуто путем овариэктомии или облучения яичников, или посредством применения суперагонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (РГ-ЛГ), под влиянием которого функционируют яичники. Такая химическая кастрация носит обратный характер и достигается препаратом гозерелин или лейпрорелин.

При лечении больных с гормонозависимым ЗНГЖ применяют агонисты гонадотропных гормонов гипофиза (гозерелин), а также препараты группы антиэстрогенов — селективные модуляторы РЭ (тамоксифен, торемифен) и инактиватор РЭ (фулвестрант), селективные ингибиторы ароматазы — нестероидные (летрозол и анастрозол) и стероидный (экземестан). Ранее по-

пулярные прогестины теперь занимают скромное место, а андрогены и эстрогены используются крайне редко. Изучаются возможности применения препаратов из группы антипрогестеронов (мифепристон, онапрестон) и антиандрогенов (бикалутамид).

Существует прямая корреляция между наличием и уровнем рецепторов стероидных гормонов и эффективностью гормонотерапии. Эффективность лечения больных с ЭР+ ЗНГЖ составляет 50–60%, тогда как при ЭР– ЗНГЖ положительный эффект терапии отмечают только у 5–10% больных. Около 30% пациентов с неопределенным рецепторным статусом отвечают на гормональную терапию.

Гиперэкспрессия и/или амплификация гена HER-2/neu злокачественными клетками ЗНГЖ относятся к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам, поскольку ассоциируются с агрессивными морфофункциональными параметрами опухоли. В этом случае результаты лечения остаются малоутешительными. Безрецидивная и общая выживаемость значительно хуже, чем у больных с гормонозависимыми ЗНГЖ, а эффективность цитостатической терапии — самая низкая.

Наличие РЭ и/или РП в опухоли является важнейшим фактором прогнозирования чувствительности опухоли к гормональной терапии, в то время как отсутствие их свидетельствует о более высокой чувствительности опухоли к ХТ [18–21]. Это, однако, не означает, что больным с наличием РЭ и/или РП не следует назначать ХТ.

Анализ данных литературы показал, что включение адъювантной ХТ в схему лечения больных со ЗНГЖ достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости на 23,8% и снижает смертность на 15%. При этом относительное сокращение рецидивирования

и смертности оказалось особенно заметным у пациентов в возрасте младше 50 лет (на 34 и 27% соответственно) [22].

Становится ясным, что польза адъювантной терапии зависит прежде всего от биологических параметров ЗНГЖ. Так, опухоли с высокими уровнями экспрессии РЭ, РП и неэкспрессирующие HER-2/neu, как правило, имеют низкую гистологическую степень злокачественности и низкую степень клеточной пролиферации, а по результатам мультигенного анализа характеризуются низкой шкалой рецидивирования. Ретроспективные исследования показали, что добавление гормонотерапии к адъювантной цитотоксической ХТ у больных с трижды негативными ЗНГЖ не приводит к улучшению результатов лечения [23–25]. В противоположность этому пациенты со ЗНГЖ, неэкспрессирующими гормональные РЭ и РП или с низкими их уровнями, но высокоэкспрессирующими HER-2/neu, а также больные со ЗНГЖ с высокой степенью злокачественности и пролиферации характеризуются высокой шкалой риска рецидива и, как правило, резистентны к гормонотерапии, но чувствительны к ХТ, а при HER-2/neu+ опухолях — к адъювантной терапии трастузумабом.

Анализ эффективности адъювантной гормонотерапии и ХТ у больных со ЗНГЖ подтверждает мнение о том, что, когда роль одной из них возрастает, роль другой в такой же степени снижается. Недавние клинические испытания показали, что назначение адъювантной гормонотерапии и ХТ больным со ЗНГЖ должно основываться как на биологических характеристиках опухоли, так и ее патоморфологических признаках (табл. 1).

ЗНГЖ — опухоли, чувствительные к большинству современных противоопухолевых препаратов, прежде всего

Таблица 1. Адъювантное лечение HER2/neu– рака грудной железы (ASCO 2010)

Подтип РМЖ	Факторы риска рецидива	Адъювантная эндокринотерапия	Адъювантная ХТ
Трижды негативный рак грудной железы	Любая стадия	Не применима	Антрациклины и таксаны
Рецепторположительный рак грудной железы (РЭ+ и/или РП+)	<p>Низкий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокий уровень ЭР и ПР • Низкая степень злокачественности • Ограниченное количество вовлеченных лимфоузлов (0–3) • Отсутствие или ограниченная инвазия лимфатических сосудов (LVI) • Маленький (≤2 см) размер опухоли • Низкая шкала рецидивов (RS) <p>Высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий уровень РЭ и/или ПР • Высокая степень злокачественности • Значительное поражение лимфоузлов (≥4) • Значительная инвазия лимфатических сосудов (LVI) • Большой (≥5 см) размер опухоли • Более высокая шкала рецидива (RS) 	<p>Постменопауза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тамоксифен ± ингибиторы ароматазы vs ингибиторы ароматазы <p>Пременопауза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тамоксифен ± овариальная супрессия 	–
		<p>Постменопауза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тамоксифен ± ингибиторы ароматазы vs ингибиторы ароматазы <p>Пременопауза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тамоксифен ± овариальная супрессия 	Антрациклины и таксаны

к доксорубину (эффективность — у 40% больных, аналогичная эффективности эпурибидина и митоксантрона), циклофосфамиду (эффективность — 35%), метотрексату (эффективность — 35%), флуороурацилу и тегафуру (эффективность — 25%).

Стандартными и наиболее эффективными схемами для проведения адъювантной ХТ являются антрациклинсодержащие схемы FAC (циклофосфамид, доксорубин, флуороурацил) и FEC (циклофосфамид, эпидоксорубин, флуороурацил). Оптимальное количество курсов ХТ в адъювантном режиме — 6. При таком режиме достигаются лучшие отдаленные результаты по сравнению с 3 курсами [25].

В 2 рандомизированных исследованиях изучали роль паклитаксела в адъювантном режиме ХТ больных со ЗНГЖ после нескольких курсов лечения антрациклинсодержащими комбинациями [26, 27]. Добавление паклитаксела не привело к улучшению отдаленных результатов лечения, за исключением группы пациентов с трижды негативными ЗНГЖ.

У больных со ЗНГЖ с гиперэкскрецией HER-2/neu эффективен таргетный препарат трастузумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) — HER-2/neu. Трастузумаб улучшает безрецидивную и общую выживаемость в тех случаях, когда его назначают сочетанно с адъювантной ХТ при операбельных формах ЗНГЖ [28–30]. Проведенный метаанализ показал достоверное снижение показателей смертности, местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в группе больных со ЗНГЖ, получавших трастузумаб, по сравнению с пациентами со ЗНГЖ, у которых применяли только ХТ [31].

Больные с операбельными ЗНГЖ нуждаются в дополнительной адъювантной ХТ, которая улучшает отдаленные результаты лечения. Исключение составляют только небольшая группа прогностически благоприятных больных в возрасте старше 35 лет с высокодифференцированной (G1) гормоночувствительной (PЭ+, РП+) опухолью размером до 1 см без метастазов в лимфатических узлах (стадия T1aN0M0).

Важнейшими прогностическими факторами являются наличие и количество пораженных лимфатических узлов, размеры первичной опухоли, степень дифференциации опухоли, возраст больной и состояние ее менструальной функции, а также содержание PЭ и/или РП в опухоли, гиперэкспрессия HER-2/neu (табл. 2).

Алгоритмы проведения адъювантной терапии у операбельных больных

со ЗНГЖ в зависимости от наличия и отсутствия регионарных метастазов представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 2. Прогностические группы больных со ЗНГЖ без метастазов в регионарных лимфатических узлах

Прогностическая группа	Признаки
Низкий риск (при наличии всех признаков)	РЭ+ и/или РП+ Степень злокачественности I (G I) Возраст >35 лет
Высокий риск (при наличии хотя бы одного признака)	РЭ– РП– pT >2 см Степень злокачественности II–III (GII–III) Возраст <35 лет

Примечание: pT – патологоанатомический размер первичной опухоли.

У больных с операбельными ЗНГЖ с низким риском в пременопаузе и N0 изучается целесообразность исключения функции яичников при помощи PГ-ЛГ на протяжении 2 лет.

При высоком риске, N0 и отсутствии гормональных рецепторов больным со ЗНГЖ проводят 4–6 курсов ХТ с включением антрациклинов (AC, FAC) или 6 курсов CMF. У женщин в пременопаузе с положительными рецепторами и N0 после проведения ХТ назначают тамоксифен на протяжении 5 лет. Альтернативой для этой категории больных является исключение функции яичников с последующим назначением тамоксифена.

У больных в постменопаузе с N0 и положительными рецепторами применяют тамоксифен на протяжении 5 лет.

При высоком риске и N0 даже в менопаузе считается целесообразным назначение ХТ, а потом — тамоксифена. У больных в возрасте >70 лет основной адъювантной ХТ является тамоксифен.

При N+ в пременопаузе и при количестве метастазов в подмышечных лимфоузлах <4 показано проведение 6 курсов антрациклинсодержащих комбинаций

CAF, FAC, AC или 6 курсов классического CMF с пероральным приемом циклофосфамида. При наличии 4 и более метастазов считается целесообразным назначение более длительной ХТ с дополнительным использованием таксанов. В дальнейшем при положительных рецепторах применяют тамоксифен на протяжении 5 лет.

У больных с сохраненной менструальной функцией при поражении до 4 лимфатических узлов и наличием PЭ и РП допустимо исключение функции яичников с параллельным назначением тамоксифена.

У пациенток в постменопаузе с положительными рецепторами основой адъювантной ХТ считается прием тамоксифена, а при поражении 4 и более лимфоузлов показано проведение ХТ с последующей гормонотерапией. При отрицательных рецепторах в этот период рекомендуется проведение только ХТ.

Доказано, что у больных в менопаузе при рецепторположительных ЗНГЖ длительное применение ингибиторов ароматазы (летрозола по 2,5 мг/сут) после окончания 5-летнего приема тамоксифена улучшает эффективность адъювантной гормонотерапии, снижая, по данным 4-летнего наблюдения, относительный риск рецидива на 42%.

Использование антрациклинсодержащих комбинаций ХТ по сравнению с CMF позволяет снизить риск рецидива на 12%, риск смерти — на 11% и повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 3,2%, 5-летнюю общую выживаемость — на 2,7%. В США для адъювантного лечения у больных с плохим прогнозом применяют паклитаксел после нескольких курсов ХТ антрациклинсодержащими комбинациями, в Европе активно ведутся исследования по использованию доцетаксела в адъювантной ХТ, результаты которых показали его высокую активность [28, 30].

Таблица 3. Адъювантная терапия при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах

Менструальный статус	Низкий риск		Высокий риск	
	Гормоночувствительные опухоли			
Пременопауза	Тамоксифен или ничего	Выключение функции яичников (или аналог PГ-ЛГ) + тамоксифен (+ ХТ) или ХТ + тамоксифен (+ выключение функции яичников (или аналог PГ-ЛГ))	Тамоксифен или ХТ + тамоксифен	ХТ
Постменопауза	Тамоксифен или ничего	Тамоксифен или ХТ + тамоксифен	ХТ	ХТ
Гормонорезистентные опухоли				
Пременопауза	–	–	–	ХТ
Постменопауза	–	–	–	ХТ

Таблица 4. Адъювантная терапия у больных с метастазами в подмышечных лимфоузлах

	Гормоночувствительные опухоли	
	Пременопауза	ХТ + тамоксифен (+ выключение функции яичников (или аналог PГ-ЛГ) или выключение функции яичников (или PГ-ЛГ) + тамоксифен (+ ХТ))
Постменопауза	ХТ + тамоксифен или тамоксифен (ингибиторы ароматазы)	
Гормонорезистентные опухоли		
Пременопауза	ХТ	
Постменопауза	ХТ	

У больных со ЗНГЖ HER-2/неu+ в рандомизированных исследованиях оценивали значение применения трастузумаба в адьювантных целях [28, 29, 31].

Таким образом, можно однозначно утверждать, что применение адьювантной гормонотерапии и ХТ позволяет улучшить как общую, так и безрецидивную выживаемость больных со ЗНГЖ, и тем самым вернуть к полноценной трудовой и социальной деятельности тысячи украинских женщин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов В.Ф. и др. (2011) Индивидуализация адьювантной терапии рака молочной железы. Фарматека: мед. журн., 7: 8–13.
2. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2012) Бюл. Національного канцер-реєстру України, 13: 46–47.
3. Stewart V., Klirihus P. (2003) IARC Press. Lion: 188–190.
4. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. (2007) Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer — present status and open issues. *Breast Cancer*, 14(1): 81–87.
5. Смоланка І.І., Іванкова В.С., Скляр С.Ю., Іванкова О.М. (2012) Застосування модифікаторів — шлях до підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози. *Клінічна онкологія*, 6 (2): 18–23.
6. Singletary S.E. (2003) Rating the risk factors for breast cancer. *Ann. Surg.*, 237: 474–482.
7. Кулигіна Е.Ш. (2010) Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. *Практическая онкология*, 11(4): 203–216.
8. Clemons M., Goss P. (2001) Estrogen and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 344: 276–285.

9. McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M. (2000) ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *Brit. Med. J.*, 321: 624–628.
10. Gerber B., Müller H., Reimer T. et al. (2003) Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 79: 265–276.
11. Mant C., Hodgson S., Hobday R. et al. (2004) A viral aetiology for breast cancer: time to reexamine the postulate. *Intervirolgy*, 47: 2–13.
12. Colleu-Durel S., Guittou N., Nourgalieva K. et al. (2004) Alkaline single-cell gel electrophoresis (comet assay): a simple technique to show genomic instability in sporadic breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 40: 445–451.
13. Imyanitov E.N., Togo A.V., Hanson K.P. (2004) Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Lett.*, 204: 3–14.
14. Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. (2001) Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat. Med.*, 7: 552–6.
15. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, 72: 1117–30.
16. Iau P.T., Macmillan R.D., Blamey R.W. (2001) Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Eur. J. Cancer*, 37: 300–321.
17. Телетаева Г.М. (2010) Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адьювантная и паллиативная). *Практическая онкология*, 11(4): 228–238.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials (1998) *Lancet*, 351: 1451–1467.
19. Colleoni M., Gelber S., Coates A.S. et al. (2001) Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 19: 4141–49.
20. Colleoni M., Minchella L., Mazzarol G. et al. (2000) Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann. Oncol.*, 11: 1057–1059.
21. Lippman M.E., Allegra J.C. (1980) Quantitative estrogen receptor analyses: The response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. *Cancer*, 46: 2859–68.

22. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Божок А.А., Мельникова О.А. (2004) Вопросы онкологии, 50(2): 243–249.
23. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. (2009) Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы. Санкт-Петербург, 60 с.
24. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. (2009) Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann. Oncol.*, 20: 1319–29.
25. Sparano J.A., Paik S. (2008) Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 26: 721–728.
26. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. (2003) 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.*, 21: 976–983.
27. Mamounas E.P. (2000) Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary nodes. NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1–3.
28. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. et al. (2006) Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 354: 809–820.
29. Romond E.H., Perez K., Bryant J. et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1673–1684.
30. Slamon D., Eiermann W., Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III random-ized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC ≥ T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC ≥ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2/neu positive early breast cancer patients [abstract A-52]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14–17, 2006.
31. Viani G.A., Afonao S.L., Stefano E.J. et al. (2007) Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 7: 153.

Сучасні принципи ад'ювантного лікування при злоякісних новоутвореннях грудної залози

І.А. Крячок, Г.О. Губарева, О.М. Алексик, К.С. Філоненко
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Рак грудної залози займає 1-ше місце серед усіх злоякісних захворювань у жінок. Одним з основних методів лікування хворих на дану онкопатологію є медикаментозна терапія. Застосування ад'ювантної хіміотерапії та гормонотерапії значно покращує результати лікування хворих, 5-річна виживаність становить 98% в прогностично сприятливих групах. У даній статті представлено принципи вибору ад'ювантної терапії хворих на рак грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, ад'ювантна поліхіміотерапія, гормонотерапія.

Modern principles of adjuvant treatment of breast cancer

I.A. Kryachok, A.A. Gubareva, E.M. Aleksyk, E.C. Filonenko
National cancer institute, Kyiv

Summary. Breast cancer takes first place among all cancers in women. One of the main methods of treatment of this cancer is the chemotherapy. The use of adjuvant chemotherapy and hormonal therapy significantly improves outcomes in patients, and 5-year disease-free survival rate is 98% in the favorable prognosis groups. This article presents the principles of choice of adjuvant therapy in the treatment of patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, hormone therapy.