

*В.Ф. Семглазов¹, В.В. Семглазов², Р.М. Палтуев³, Г.А. Даиян¹, Р.В. Донских¹,
А.В. Комяхов², П.В. Криворотько¹, К.С. Николаев¹, И.В. Никитина¹, Т.Ю. Семглазова¹*

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОИСК НОВЫХ ПУТЕЙ ПЛАНИРОВАНИЯ

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

³ Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Санкт-Петербург

Резюме

Решение в отношении адьювантной химиотерапии при раннем (операбельном) раке молочной железы (РМЖ) в прошлом всецело принималось на основании клинико-патоморфологических признаков. Однако, с растущей осведомленностью о биологии опухоли и возможностью геномного анализа для определения молекулярного подтипа РМЖ становится реальным идентифицировать больных, опухоли которых резистентны к химиотерапии или наоборот выигрывают от ее добавления.

Несмотря на то, что геномный анализ позволяет некоторым больным избежать химиотерапии (особенно, пациенткам с локализованным РМЖ), подобные исследования не указывают на наиболее подходящие режимы химиотерапии. Поэтому решение о лечении должно основываться на комбинации особенностей биологии опухоли, ее стадии и признаков, характеризующих больную, — таких, как возраст и толерантность к побочным эффектам терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, адьювантная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия улучшает отдаленные результаты и исход при раннем (операбельном) раке молочной железы (РМЖ). Однако наши знания биологии РМЖ углубляются и выбор режимов химиотерапии расширяется. Поэтому возникают два наиболее важных вопроса, касающихся решений об адьювантной терапии: должна ли каждая больная РМЖ получать химиотерапию и, если так, какой наилучший режим следует рекомендовать?

Ранее решение о назначении химиотерапии основывалось всецело на клинико-патоморфологических факторах, таких, как стадия опухоли и состояние регионарных лимфоузлов [1]. Однако, в последние годы увеличивается информация о решающем значении биологии опухоли как для прогноза, так и хорошо известной вариабельности ответа на химиотерапию [2,3,31]. В частности, еще в ранних работах групп IBCSG

и GALCIs было продемонстрировано, что некоторые больные с гормон-рецептор позитивными (ER+) опухолями не выигрывают от адьювантной химиотерапии, а фактически резистентны к химиотерапии, имея превосходный прогноз на одной эндокринотерапии [6,18].

Роль геномного анализа

Сегодня в противовес мнению о том, что все гормон-рецептор позитивные опухоли (ER+/PR+) резистентны к химиотерапии, появилась и стремительно обосновывается концепция высокого и низкого риска ER+ рака молочной железы. Эта гипотеза первоначально исследовалась в основном с помощью геномного профилирования и выделения различных генных «сигнатур». Так, 21-генная шкала риска (RS), основанная на экспрессии 16 генов, имеющих отношение к раку, и пяти референсных генов, примененная в проверочном проспективном исследовании NSABP-B-14, помогла эффективно разделить больных ER+ опухолями в группы низкого, промежуточного и высокого риска рецидива.

В группе высокого риска рецидива (RS>30) показатели 10-летней безрецидивной выживаемости оказались значительно ниже, чем в группе низкого риска (RS<18) [69.5% против 93.2%, соответственно p<0,001] (25). Шкала риска (RS), обозначаемая сейчас как Oncotype DX, была тоже апробирована (как валидационное исследование) в качестве предсказателя риска у больных с ER+ pNO, получивших адьювантную химиотерапию по схеме CMF, и больных с pN+, получивших химиотерапию по схеме FAC, а также у постменопаузальных женщин с ER+ опухолью pNO или pN+, получивших тамоксифен или ингибиторы ароматазы [4,14,24].

Другие генные сигнатуры, такие как 70-генная сигнатура (маркетинговое обозначение MammaPrint), PAM50 – классификатор биологических подтипов, индекс степени генной экспрессии (Gene Expression Grade Index [GGI]), также ретроспективно оценены в качестве прогностических маркеров при раннем РМЖ, хотя

только 21-генная шкала риска (RS-21) исследована на рандомизированных данных в целях ее проверки [32,35]. Благодаря геномике оказалось возможным идентифицировать больных РМЖ, имеющих люминально-А-подобные опухоли, где «пропорциональная» польза от адъювантной химиотерапии минимальна независимо от стадии. Поэтому немалое число исследователей (см. [34]) рекомендует избегать назначения адъювантной химиотерапии у больных люминальным А раком с негативными лимфоузлами (pN0). У больных с поражением лимфоузлов (pN+), хотя пропорциональная польза невысока, а абсолютная польза вообще не ясна, всё же рекомендуется обсуждение с пациенткой вопроса о назначении химиотерапии дополнительно к эндокринотерапии.

Использование молекулярных классификаторов в рутинной клинической практике может быть ограничено из-за их высокой стоимости и сложности. Альтернативно, люминальный А и люминальный В РМЖ могут быть определены иммуногистохимически по уровням экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER2 и Ki-67. Предложены разнообразные критерии, хотя всё ещё нет согласия о наилучшем методе оценки [7,9,11,16].

В одном из подходов отличие люминального А от люминального В (HER2-негативного) РМЖ определяется полуколичественной оценкой экспрессии Ki-67 с предполагаемым «разделительным срезом» в 14% [9,16]. Этот водораздел в 14%, впервые определённый Cheang с соавт. [15], был уточнён молекулярно-генетически идентификацией люминального А и люминального В подтипов с показателями чувствительности и специфичности, равными 77% и 78% соответственно [9]. Более того, в большой когорте больных ранним РМЖ определённые иммуногистохимически люминальные В опухоли (или HER2 позитивные, или Ki 67 \geq 14 %) ассоциировались с неблагоприятными исходом в сравнении с люминальным А РМЖ [9]. Все же точность ИГХ-метода в сравнении с молекулярным геномным определением подтипа меньше 80 %.

Ряд авторов рекомендуют использование геномной оценки для определения подтипа опухоли в тех случаях, когда она возможна без дополнительной оплаты пациентками [34]. Однако, когда стоимость и доступность геномных оценок представляют проблему, может использоваться иммуногистохимическая оценка в качестве первого шага в определении подтипа РМЖ с резервированием геномной оценки только для тех случаев, когда невозможно чётко отличить люминальный А от люминального В РМЖ иммуногистохимически. При этом чрезвычайно важным представляется соблюдение гарантий

качества ИГХ – оценки, выполняемой в сотрудничестве с патоморфологами, чтобы максимально избежать обычных проблем, связанные с ИГХ – оценкой – таких, как неточное время фиксации опухолевого материала, вариабельность качества антител, которые в конечном итоге могут привести к ложно-положительным или ложно-отрицательным результатам.

Поздние рецидивы при люминальных РМЖ

Большинство люминальных А опухолей имеют превосходный прогноз на одной эндокринотерапии, однако, люминальные опухоли, особенно люминальный А РМЖ, характеризуются отсроченным риском рецидива после безрецидивного интервала от 5 до 15 лет. Люминальные А и В РМЖ являются молекулярно крайне гетерогенными. Недавний интегрированный анализ изменений профиля генной экспрессии у 2000 больных ранним РМЖ разделил люминальные опухоли на различные прогностические подгруппы, некоторые из которых характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом и исходом, особенно, IntClust 2-подгруппа [10]. Молекулярные детерминанты поздних рецидивов все еще остаются в фазе исследований. В будущем, если станет возможным точно идентифицировать пациентов с более высоким риском позднего рецидива, можно ожидать, что именно эти пациенты выиграют от продленной (расширенной) эндокринотерапии в большей степени, чем от дополнения к стандартной гормонотерапии адъювантной химиотерапии.

Лечение больных РМЖ с промежуточным риском

Лечебные подходы к люминальным А опухолям с метастазами в лимфоузлах остаются неясными. Клиническое вовлечение лимфоузлов подразумевает необходимость применения адъювантной химиотерапии. Однако, обычно хорошие исходы люминального А заболевания на одной эндокринотерапии в сочетании с относительной химиорезистентностью свидетельствуют о том, что эти опухоли должны лечиться скорее на основе биологии, а не стадии заболевания. Точно также, как опухоли с агрессивными биологическими характеристиками (Her2 – позитивные, трижды негативные) часто подвергаются химиотерапии, несмотря на маленький размер или отсутствие метастазов в лимфоузлах, вполне возможно, что такая же терапия не приносит дополнительной пользы сверх эндокринотерапии при менее агрессивных опухолях.

Проводящиеся проспективные клинические испытания должны помочь определить подход

к пациентам с пограничным или промежуточным риском. В частности, испытание TAILOR рандомизировано делит больных промежуточного риска ($RS>10<25$) на получение или одной эндокринотерапии, или сначала химиотерапии, а затем эндокринотерапии. Испытание MINDACT рандомизировано относит больных РМЖ с 1-3 метастатическими лимфоузлами с дискордантным риском, определенным с помощью 70-геновой сигнатуры или с помощью клинической оценки, к группам с получением химиотерапии или без нее. До тех пор пока результаты этих испытаний не станут доступными, рекомендуемое лечение опухолей промежуточного риска должно основываться на стандартных клинико-патоморфологических признаках.

Химиотерапию следует избегать у больных с небольшими опухолями без метастазов в лимфоузлах (pT1N0M0), в то время как при наличии регионарных метастазов (pN+), крупных опухолей (T2-3), высокой степени пролиферации, инвазии лимфатических или кровеносных сосудов следует делать выбор в пользу адъювантной химиотерапии. Необходимо, конечно, принимать во внимание и другие дополнительные признаки, включая возраст, статус пациента и наличие сопутствующих заболеваний.

Не все больные с высоким риском рецидива заболевания выигрывают от химиотерапии. Из ретроспективных данных исследования Oncotype DX в испытании NSABP B-20 следует, что явные преимущества химиотерапии наблюдались только в группе высокого риска ($RS>30$). Однако, после 10-летнего среднего периода наблюдения приблизительно 60% больных из категории высокого риска, получивших один тамоксифен, выжили без рецидива заболевания [25]. Следовательно, значительная пропорция больных с прогнозируемым высоким риском рецидива фактически не имеют рецидива, несмотря на отсутствие химиотерапии. Разрабатываемые методы предсказания ответа на лечение представляются сверхчувствительными и дальнейшее их усовершенствование для более точной стратификации заболевания по степени риска может позволить некоторым пациенткам избежать химиотерапии с сопутствующей ей токсичностью. Однако, до тех пор, пока такие усовершенствования не сделаны, рекомендуется назначать химиотерапию, понимая что некоторые больные (формально, высокого риска) не получают пользы от химиотерапии.

Новые факторы прогноза

Все используемые в настоящее время прогностические факторы для раннего РМЖ основаны на исследовании первичной опухоли, хотя по-

степенно нарастает осведомленность о прогностической роли и “периферических” факторов, таких как маркеры микрометастатического заболевания. Оценка этих “периферических” факторов должна обеспечить всеобъемлющий подход к определению риска рецидива у больных ранним РМЖ.

Обнаружение микрометастазов может оказаться возможным с помощью анализа диссеминированных опухолевых клеток (DTC, при оценки костного мозга), циркулирующих опухолевых клеток (CTC), клеток без ДНК (cf-DNA – cell free-DNA), плазменных микро-РНК (plasma micro-RNAs) [17,26,27,36]. Большое число исследований показало, что наличие DTC в костном мозге влияет на прогноз и может быть использовано в качестве маркера риска рецидива заболевания. Точно так же, оценка циркулирующих опухолевых клеток (CTC) может предсказать низкую выживаемость после неoadъювантной терапии или при хирургическом удалении первичного РМЖ, в то время как высокая концентрация cf-DNA и micro-RNA ассоциируется с рецидивом раннего РМЖ. Эти новые методы могут в перспективе использоваться в предсказании риска рецидива заболевания, способствуя его раннему обнаружению. Тем не менее необходимо дальнейшее подтверждение этих тестов на больших когортах пациентов до рутинного их использования при ранних РМЖ. В будущем эти подходы в комбинации с анализом биологии опухоли и её геномной характеристики обеспечат более точное прогнозирование риска рецидива у конкретного пациента.

Адъювантное лечение в зависимости от биологического подтипа РМЖ

Тесты генной экспрессии, такие как Oncotype-DX-RS, являются весьма многообещающими в идентификации пациентов, получающих пользу от химиотерапии, но они не могут информировать о наиболее подходящем режиме химиотерапии, который можно было бы рекомендовать. Для этого следует учитывать и основываться на комбинации признаков: подтипе опухоли, стадии заболевания и характеристике самих пациентов.

Люминальный А рак

Как уже обсуждалось выше, при люминальном А раке следует избегать проведения химиотерапии, особенно при негативных (pN0) лимфоузлах, и вместо этого применять одну эндокринотерапию. Одной из основных целей применения геномного анализа для решения вопроса о целесообразности назначения адъювантной химиотерапии являлось получение разделитель-

ных точек (шкалы), отличающих опухоли низкого риска от опухолей более высокого риска рецидива. Эти первоначальные разделительные точки (срезы) были тщательно подсчитаны, чтобы максимально точно распознавать и отличать лучшие от худших исходов. Тем не менее, когда некоторые опухоли при таком анализе оказывались близкими к области одной из разделительных точек, интерпретация величины риска этих “пограничных” случаев оказалась затруднительной.

Люминальный В рак

Люминальные В опухоли по сравнению с люминальными А новообразованиями характеризуются высокими пролиферативными показателями, агрессивностью и увеличенным риском рецидива. При этих опухолях рекомендуется химиотерапия дополнительно к эндокринотерапии. Однако, нет данных, четко определяющих, какая химиотерапия должна считаться стандартом адъювантного лечения или же достаточно эффективна менее интенсивная химиотерапия. Поэтому выбор лечения должен основываться также и на клинической оценке риска рецидива. При люминальных В опухолях с дополнительными признаками высокого риска (pT2 и более и/или pN1 и более) можно считать резонным назначение последовательной антрациклин-таксаны-содержащей химиотерапии. При отсутствии признаков высокого риска рекомендуется менее интенсивная химиотерапия, такая как доцетаксел/циклофосфамид (ТС), доксорубин/циклофосфамид (АС) или CMF, т.е. терапия — не столь токсичная, но достаточно эффективная [15,19,28].

HER2 позитивный рак молочной железы

Стандартное адъювантное лечение HER2 позитивного РМЖ включает в себя трастузумаб плюс химиотерапию, предпочтительно основанную на антрациклинах и таксанах. Однако, только небольшой процент пациенток, получающих адъювантные антрациклины, выигрывают от лечения, но все подвержены связанной с этим токсичностью. Риск кардиотоксичности увеличивается особенно при одновременном лечении трастузумабом [30]. Таким образом, наиболее сложное решение при HER2+ РМЖ касается включения или не включения антрациклинов в лечебный режим. Наблюдающееся увеличение чувствительности HER2+ опухолей к антрациклинам может иметь отношение к коэкспрессии TOP2A. В испытании BCIRG-006 обе группы больных, получавших трастузумаб: группа АСТН [АС+ доцетаксел(трастузумаб)] и группа

ТСН [доцетаксел/ карбоплатин (трастузумаб)] превосходили группу без трастузумаба [АСТ, т.е. АС+ доцетаксел]. Исследование не предусматривало выявление отличия режима АСТН от ТСН [26]. Лечебный эффект в зависимости от экспрессии TOP2A все же удалось оценить. Выявлена высокая эффективность антрациклинов у больной с амплификацией TOP2A, но не было заметного эффекта у пациентов без амплификации этого гена. Многочисленные исследования предиктивной роли TOP2A в основном подтвердили пользу этого теста, но определённого заключения всё же ещё не получено [12,13,30].

До тех пор, пока вопрос о необходимости применения антрациклинов не будет решён, выбор режима адъювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ должен базироваться на клинической оценке риска рецидива. При наличии клинических признаков высокого риска (pT2 и более, и/или pN1 и более) резонно назначение режима, включающего антрациклины. И, наоборот, опухоли более низкого риска могут лечиться по схеме ТСН (доцетаксел/ карбоплатин /трастузумаб). Альтернативные химиотерапевтические опорные режимы, которые можно добавить к анти-HER2 терапии, включают схемы ТС (доцетаксел+циклофосфамид) или еженедельный паклитаксел. Однако, эти режимы ещё недостаточно проверены в рандомизированных исследованиях и должны использоваться осторожно [20].

Трижды негативный РМЖ

Трижды негативный РМЖ обычно ассоциируется с плохим прогнозом. Однако, молекулярные и клиничко-морфологические данные показывают, что трижды негативный рак представляет собой гетерогенное заболевание. В частности, гистологически особые (special) типы РМЖ, некоторые из которых характеризуются превосходным прогнозом, также классифицируются как трижды-негативный РМЖ (ТНРМЖ). Из 18 различных гистологических особых типов РМЖ по крайней мере 4 редких типа – медулярный, метапластический, апокриновый и аденокистозный рак – преимущественно негативны в отношении ER, PR и HER2 [33]. Из них только метапластическая карцинома характеризуется плохим прогнозом. Наоборот, аденокистозная и медулярная карцинома, несмотря на высокий пролиферативный индекс, как правило характеризуются прекрасным прогнозом. Однако, нет достаточных и убедительных данных о роли адъювантной химиотерапии особых типов РМЖ из-за их редкой встречаемости.

В случаях хорошего прогноза ТНРМЖ рекомендуется, чтобы диагноз подтверждался па-

тологом с большим опытом работы с редкими подтипами опухолей. В этих случаях при отсутствии регионарных метастазов (pN0) можно избежать назначения адъювантной химиотерапии. Однако, при наличии метастазов в лимфатических узлах (pN+), даже при подтипе с хорошим прогнозом, рекомендуется адъювантная химиотерапия, так как безопасность пациенток, не получавших химиотерапии, не гарантируется из-за отсутствия данных.

Исключая редкие «особые» типы, трижды-негативные опухоли должны подвергаться химиотерапии — обычно последовательными антрациклин/таксановыми режимами, особенно, при метастатических лимфоузлах (pN+). Нет достаточных данных, сравнивающих менее интенсивные химиотерапевтические режимы со стандартным антрацилин+ таксановым режимом при относительного более низком риске (pT1N0) ТНPMЖ. Хотя может быть принято решение в пользу режимов TC или CMF, особенно, если нет каких-то специфических противопоказаний, касающихся токсичности лечения.

Некоторые авторы при BRCA- ассоциированном ТНPMЖ считают показанными препаратами платины. Хотя превосходный ответ на цисплатин наблюдался при трижды-негативном BRCA-ассоциированным PMЖ с полным патоморфологическим регрессом (pCR), превышающим 80%, при спорадическом ТНPMЖ полный регресс (pCR) наблюдался значительно реже — около 20% [8,29]. Таким образом, режимы на основе платины не рекомендуются как стандартное адъювантное лечение спорадического ТНPMЖ, исключая клинические испытания.

Химиотерапия у очень молодых женщин

PMЖ у молодых пациенток (моложе 35 лет) обычно характеризуется агрессивностью заболеваний, включая высокую частоту недифференцированных, гормонорезистентных и HER2-позитивных опухолей, и, возможно, ассоциируется с уникальными биологическими характеристиками в сравнении с более пожилыми женщинами. В то же время, по мнению Anders [5] молодой возраст сам по себе не является независимым фактором плохого прогноза. Несмотря на то, что люминально-подобный А рак встречается реже у молодых в сравнении с пожилыми женщинами, эти опухоли могут подвергаться одной эндокринотерапии (обычно с блокадой продукции эстрогенов). Однако, поскольку молодой возраст является плохим прогностическим фактором, при люминальном В, HER2-позитивном и трижды-негативном PMЖ рекомендуется назначение адъювантной полихимиотерапии, включая антрациклины и такса-

ны, даже при негативных (pN0) лимфоузлах. При этом, следует помнить, что адъювантная химиотерапия у молодых пациенток гонадотоксична.

Химиотерапия пожилых пациенток

У пожилых пациенток (65 лет и старше) при решении вопроса о назначении адъювантной химиотерапии её потенциальный благоприятный эффект должен быть сбалансирован с риском токсичности, функциональных нарушений и снижения качества жизни. Пожилые пациенты с биологически агрессивным PMЖ могут иметь такую же пользу от химиотерапии, как и более молодые женщины, если у них немногочисленные и неопасные сопутствующие заболевания [21]. Но даже и в этой отобранной группе пожилых может наблюдаться нарастание токсичности от химиотерапии [22]. Использование адъювантной химиотерапии у больных с выраженными сопутствующими заболеваниями не изучено.

Определение, кого из пожилых больных PMЖ можно отнести в группу «пригодных» (fit) для химиотерапии, представляется также проблематичным из-за отсутствия подходящих критериев. Многопрофильная гериатрическая оценка считалась бы золотым стандартом в определении функциональных нарушений, хотя её интеграция в онкологическую практику всё ещё остаётся проблемой. В идеале пожилые пациенты должны подвергаться гериатрической оценке для определения их «пригодности» к адъювантному лечению. Рекомендуется назначение адъювантной химиотерапии «пригодным» пожилым пациентам с метастазами в лимфоузлах (pN+), с отрицательными гормональными рецепторами (ER-/PR-), а также и больным с ER+ люминальным В PMЖ и больным с негативными лимфоузлами (pN0), но с негативными гормональными рецепторами (ER-/PR-). Комбинированное лечение (полихимиотерапия) предпочтительнее, чем терапия одиночными агентами [23]. Пациентам, не отвечающим критериям «пригодности», адъювантная химиотерапия не рекомендуется.

Заключение

Проводящиеся исследования в идеале должны быть направлены на лучшее выявление групп пациенток, которые могли бы избежать химиотерапию, а также больных, нуждающихся в химиотерапии из-за наличия “периферических” маркеров микрометастазирования. Следует определить, какой специфический режим является наиболее эффективным и при этом наиболее безопасным, основываясь как на подтипе опухоли, так и на индивидуальных характеристиках пациентки.

Идентификация молекулярных подтипов РМЖ и применение геномики революционировало подход к отбору пациенток, нуждающихся в химиотерапии. Больные с положительными гормональными рецепторами (люминально-подобные А РМЖ) мало выигрывают от дополнения химиотерапии к эндокринотерапии и поэтому могут избегать и ее, и связанную с ней токсичность.

Необходима точная иммуногистохимическая оценка для определения “суррогатных” подтипов РМЖ и последующих показаний для химиотерапии у пациенток с промежуточным риском. Также необходимо внедрение “периферических” маркеров микрометастазирования в общую оценку риска рецидива.

Сама по себе геномика не может служить указанием для назначения специфического адъювантного режима химиотерапии. Выбор режима химиотерапии должен базироваться как на биологии опухоли и клинических признаках, так и на характеристиках пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Опухоли репродуктивной системы: Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб. ЗАО “МегаПро”. – 2013. – 236 с.
2. Семиглазов В.Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов // *Вопр. онкол.* – 2011. – Т. 57. – С. 542 – 552.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Биологическое обоснование планирование лечения рака молочной железы // *Врач.* – 2012. – N11. – 11. – С. 2-4.
4. Albain KS, Paik S, van't Veer I. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays // *Breast.* – 2009. – Vol. 18 (Suppl). – S141-S145.
5. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G. et al. Young age at diagnose correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancer with shared patterns of gene expression // *Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3324-3330.
6. Berry DA, Cirincione C, Henderson J.C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1658-1667.
7. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 1431-1439.
8. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA 1 -positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 375-379.
9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // *J. Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101. – P. 736-750.
10. Curtis C, Shah SP, Chin SF. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups // *Nature.* – 2012. – Vol. 486. – P. 346-352.
11. Dawood S, Hu R, Homes MD. et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: Results from a large cohort study // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 126. – P. 185-192.
12. Desmedt C, Di Leo A, de Azambuja E. et al. Multifactorial approach to predicting resistance to anthracyclines // *Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1578.
13. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM. et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: meta- analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1134-1142.
14. Dowsett M, Cuzick J, Wale C. et al. Prediction of risk of distant recurrence in receptor using the 21-gene recurrence score in node-negative and node. positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study // *Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1829-1834.
15. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV. et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-15 // *Clin Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1483-1496.
16. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS. et al. Strategies for subtypes— dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 // *Ann Oncol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1736-1747.
17. Huang ZH, Li LH, Hua D. Quantitative analysis of plasma circulating DNA at diagnosis and during follow-up of breast cancer patients // *Cancer Lett.* -2006. – Vol. 243. – P. 64-70.
18. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial // *J. Natl Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 1054-1065.
19. Jones S, Collea RP, Oratz R. et al. Preliminary toxicity results of a phase II trial of adjuvant docetaxel/cyclophosphamide plus trastuzumab in HER2+ early stage breast cancer // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69 (abstr 2111).
20. Jones SE, Savin MA, Holmes FA. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5381-5387.
21. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT. et al. Toxicity of older and young. patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience // *Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3699-3704.
22. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients // *Breast.* – 2007. – Suppl. 16 (2). – S. 159-S165.

23. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT. et al. Adjuvant chemotherapy older women with early-stage breast cancer // *N Engl J Med*. 2009 vol. 36 pp. 2055-2065.
24. Paik S, Shak S, Tang G. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. – 2004. — Vol. 351. — P. 2817-2826.
25. Paik S, Tang G, Shak S. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer // *Clin Oncol*. – 2006. — Vol. 24. — P. 3726-3734.
26. Pierga JY, Bidard FC, Mathiot C. et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial // *Clin Cancer Res*. – 2008. — Vol. 14. — P. 7004-7010.
27. Rack BK, Schindlbeck C, Andergassen A. et al. Use of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk of relapse: The SUCCESS trial // *Clin Oncol*. – 2010. — Vol. 28. –15s (suppl; abstr 1003).
28. Shulman LN, Cirrincione CT, Berry DA. et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101 // *Clin Oncol*. – 2012. — Vol. 30. — P. 4071-4076.
29. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // *Clin Oncol*. – 2010. — Vol. 28. — P. 1145-1153.
30. Slamon D, Eiermann W, Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med*. – 2011. — Vol. 365. — P. 1273-1283.
31. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc Natl Acad Sci (USA)*. – 2001. — Vol. 98. — P. 10869-10874.
32. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S. et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis // *Natl Cancer Inst*. – 2006. — Vol. 98. — P. 262-272.
33. Tavassoli FA, Devilee P (eds). *Pathology 6. Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon; International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
34. Turner N., Biganzoli B., Malorni L., Di Leo A. Adjuvant chemotherapy: which patients, what regiment? *ASCO Educational Book*. — 2013. — P. 3-8.
35. van t Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer // *Nature*. -2002. — Vol. 415. — P. 530-536.
36. Wu X, Somlo G, Yu Y, et al. De novo sequencing of circulating miRNAs identifies novel markers predicting clinical outcome of locally advanced breast cancer // *Transl Med*. – 2012. -Vol. 10. — P. 42.

Поступила в редакцию 10.12.2013 г.

*V.F. Semiglazov¹, V.V. Semiglazov², R.M. Paltuev³,
G.A. Dashyan¹, R.V. Donskikh¹, A.V. Komyakhov², P.V.
Krivorotko¹, K.S. Nikolaev¹, I.V. Nikitina¹,
T.Yu. Semiglazova¹*

Adjuvant chemotherapy for breast cancer: search for new ways of planning

1N.N.Petrov Research Institute of Oncology
2I.P.Pavlov State Medical University
3Clinical Hospital, JSC "Russian Railways". St. Petersburg

A decision regarding adjuvant chemotherapy in early (operable) breast cancer in the past was made entirely on the basis of clinical and pathological features. However with the growing awareness of tumor biology and the possibility of the genomic analysis to determine the molecular subtypes of breast cancer it is getting real to identify patients whose tumors are resistant to chemotherapy or vice versa benefit from its addition. Despite the fact that genomic analysis allows some patients avoiding chemotherapy (especially patients with localized breast cancer), such studies do not indicate the most appropriate chemotherapy regimens. Therefore treatment decisions should be based on a combination of biological features of the tumor, its stage and signs that characterize the patient such as age and tolerance to the side effects of therapy.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy