

АДЬЮВАНТНАЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ШЛЯХТУНОВ Е.А., СЕМЕНОВ В.М.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 64-71.

ADJUVANT CYTOSTATIC THERAPY OF MINIMUM RESIDUAL DISEASE IN BREAST CANCER

SHLIAKHTUNOU Y.A., SEMENOV V.M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):64-71.

Резюме.

Цель – оценить эффективность адьювантных схем цитостатической терапии рака молочной железы (РМЖ) в отношении эрадикации циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и показателей скорректированной опухолеспецифической однолетней безрецидивной и общей выживаемости.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 162 пациентки с верифицированным РМЖ I-IIIc стадии в возрасте $58,16 \pm 9,98$ лет. Все пациентки получали адьювантное лекарственное лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями с учетом стратификации на группы риска.

У всех пациенток исследовалась периферическая кровь на наличие ЦОК. Для идентификации ЦОК изучали экспрессию генов BIRC5 и HER2-neu используя методику ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu относительно исходного уровня ($p < 0,05$). Наиболее эффективное влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК оказывает схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов, позволяющая снизить частоту минимальной остаточной болезни с 84,6% до 30,8% ($p = 0,006$). Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu в 29,6% случаев, а схема AC (EC) – в 26,6% ($p > 0,05$). Применение трастузумаба не привело к достоверному снижению ЦОК, экспрессирующих таргетный ген HER2-neu. Гормонотерапия не приводила к достоверному снижению таргетных ЦОК. Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения является независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания ($RR = 4,904$ (95% ДИ: 1,207–19,929)). Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после системной терапии также является независимым фактором прогрессирования РМЖ ($RR = 3,590$ (95% ДИ: 1,521–8,472)).

Закключение. Наиболее эффективной схемой терапии минимальной остаточной болезни при РМЖ является схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел).

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, рак молочной железы.

Abstract.

Objectives. To assess the effectiveness of adjuvant cytostatic breast cancer therapeutic regimens for eradication of CTCs and parameters of adjusted tumor-specific annual recurrence-free and overall survival.

Material and methods. The study involved 162 female patients with verified breast cancer of the I-IIIc stage at the age of 58.16 ± 9.98 years. All patients received adjuvant drug treatment in accordance with the available recommendations, taking into account risk groups stratification.

In all patients their peripheral blood was studied for the presence of CTCs. For the identification of CTCs the BIRC5 and HER2-neu genes expression was studied using real-time PCR.

Results. The therapy regimens CAF (CEF), AC (EC) AC-T lead to a significant decrease in the frequency of identification of CTCs expressing the BIRC5 and HER2-neu genes with regard to the baseline ($p < 0.05$). The most effective influence on the decrease in the frequency of CTCs detection is provided by the therapeutic scheme of combining anthracyclines with the subsequent administration of taxanes, which reduces the incidence of minimal residual disease from 84.6% up to 30.8% ($p = 0.006$). The most frequently used regimen of CAF (CEF) therapy was effective in eradicating CTCs expressing BIRC5 and HER2-neu genes in 29.6% of cases, and that of AC (EC) therapy – in 26.6% ($p > 0.05$). The use of trastuzumab did not result in a significant decrease in CTCs expressing the target HER2-neu gene. Hormonotherapy did not lead to a significant decrease of target CTCs. The presence of BIRC5 and HER2-neu mRNAs positive CTCs prior to the initiation of treatment is an independent prognostic factor of the disease progression ($RR = 4.904$ (95% CI: 1.207-19.929)). The preservation of BIRC5 and HER2-neu mRNA positive CTCs after systemic therapy is also an independent factor of the progression of breast cancer ($RR = 3.590$ (95% CI: 1.521-8.472)).

Conclusions. The most effective regimen for the treatment of minimal residual disease in breast cancer is the therapeutic scheme of combining anthracyclines with the subsequent administration of taxanes (paclitaxel, docetaxel).

Key words: minimal residual disease, breast cancer.

Решение о тактике проведения адъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) и, главным образом, системной терапии должно основываться на предсказании чувствительности к конкретному виду лечения, с оценкой пользы от его применения и индивидуальном риске рецидива.

Наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови пациенток после радикальной операции определяется понятием «минимальная остаточная болезнь» (МОБ). Доказано, что последовательная оценка количества и качества ЦОК в течение лечения при метастатическом РМЖ обеспечивает достоверную оценку клинических исходов и представляет собой более точный индикатор ответа на лечение по сравнению с существующими рентгенологическими методами визуализации [1-3]. Кроме того, было показано, что количество ЦОК превосходит по прогностической ценности метаболическую визуализацию ПЭТ/КТ с 2- [фтор-18] фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой [4]. Однако данный вопрос в контексте первичного неметастатического РМЖ и адъювантного лекарственного лечения остается открытым.

Цель работы – оценить эффективность адъювантных схем цитостатической терапии РМЖ в отношении эрадикации ЦОК и показателей скорректированной опухолеспецифической однолетней безрецидивной и общей выживаемости.

Материал и методы

В проспективном исследовании приняли участие 162 пациентки с верифицированным первичным неметастатическим РМЖ, которые получали лечение в период с 2015-2016 гг. в УЗ

«Витебский областной клинический онкологический диспансер». Средний возраст пациенток составил ($M \pm SD$) $58,16 \pm 9,98$ с индивидуальными колебаниями от 31 до 91 лет. Клиническая характеристика опухолевого процесса представлена в таблицах 1 и 2.

Все пациентки получали адъювантное лекарственное лечение в показанных дозах и режимах в соответствии с имеющимися рекомендациями (алгоритмами) [5] с учетом стратификации на группы риска. Были применены следующие схемы химиотерапии: AC (доксорубин, циклофосфан), EC (эпирубин, циклофосфан), CAF (циклофосфан, доксорубин, фторурацил), CEF (циклофосфан, эпирубин, фторурацил), AC-T (доксорубин, циклофосфан, паклитаксел), T-Траст (паклитаксел с трастузумабом) и гормонотерапия (ГТ).

У всех пациенток до начала лечения, после операции и после каждого двух курсов, а также после завершения химиотерапии исследовалась периферическая кровь на наличие ЦОК. У женщин забирался образец периферической крови из локтевой вены утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с K2ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК и хранился при 4°C до исследования. Образцы обрабатывались немедленно или не позднее, чем через четыре часа после забора крови.

Обогащение и выделение ЦОК проводились с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно-связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBead Maxi Reagent Kit and anti-

Таблица 1 – Клинико-анатомическая характеристика первичной опухоли (n=162)

| Категория, значение | | n | % |
|---------------------|------|----|-------|
| T | 1 | 87 | 53,70 |
| | 2 | 70 | 43,21 |
| | 3 | 4 | 2,47 |
| | 4 | 1 | 0,62 |
| N | 0 | 78 | 48,15 |
| | 1 | 63 | 38,89 |
| | 2 | 7 | 4,32 |
| | 3 | 14 | 8,64 |
| Стадия | I | 54 | 33,33 |
| | IIA | 54 | 33,33 |
| | IIB | 28 | 17,28 |
| | IIIA | 8 | 4,94 |
| | IIIB | 1 | 0,62 |
| | IIIC | 15 | 9,26 |

Таблица 2 – Патоморфологическая характеристика первичной опухоли (n=162)

| Категория, значение | | n | % |
|--|-------------------------------|-----|-------|
| Морфологическое строение карциномы | тубулярная | 1 | 0,62 |
| | медулярная | 3 | 1,85 |
| | муцинозная | 3 | 1,85 |
| | неспецифическая | 22 | 13,58 |
| | дольковая | 34 | 20,99 |
| | протоковая | 99 | 61,11 |
| Степень дифференцировки | G1 | 5 | 3,09 |
| | G2 | 71 | 43,83 |
| | G3 | 86 | 53,09 |
| Лимфо-венозно-сосудистая инвазия | LVSI+ | 136 | 83,95 |
| | LVSI- | 26 | 16,05 |
| Молекулярно-биологический подтип опухоли | люминальный A | 79 | 48,77 |
| | люминальный B HER2- | 41 | 25,31 |
| | люминальный B HER2+ | 9 | 5,56 |
| | гипер HER2 экспрессирующий | 11 | 6,79 |
| | трижды негативный (базальный) | 22 | 13,58 |

human CD326 S-pluriBead, Германия).

Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО СИВитал, Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии генов в режиме реального времени. Для анализа экспрессии генов HER2-neu и BIRC5 использовали оригинальные тест-системы для определения экспрессии Survivin и Her2-neu сДНК транскрипции методом REAL-TIME ПЦР (ООО СИВитал, Беларусь).

Статистическая обработка данных проводи-

лась в соответствии с современными требованиями к проведению медико-биологических исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными величинами.

При проверке распределения на нормальность количественных признаков по критериям Лиллиефорса и Шапиро-Уилка было установлено, что количественные признаки не подчиняются нормальному закону распределения. Характеристика данных количественных признаков представлена в виде медианы (Me), интерквартильного диапазона (LQ/UQ), минимального и максимального значений (min, max).

Сравнение двух групп по количественным

признакам, не соответствующим нормальному закону распределения, проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным порядковым признакам осуществлялось по критерию Манна-Уитни, качественным номинальным – по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона, по качественным бинарным – по критериям χ^2 с поправкой Йетса и точному критерию Фишера в соответствии с условиями их применимости.

Для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения и качественных порядковых признаков – ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двухсторонними. Статистическая обработка результатов произведена с использованием программы SPSS Statistics 10.0.

Результаты

При сравнении эффективности различных схем системной терапии РМЖ в отношении элиминации из периферического кровотока мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК установлено следующее. Системная терапия, а именно схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста относительно исходного уровня, полученного до начала специального противоопухолевого лечения ($p < 0,05$). Наиболее существенно влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК в периферической крови пациенток, страдающих РМЖ, оказывает схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел), позволяющая снизить частоту МОБ по сравнению с другими

Таблица 3 – Эффективность различных схем системной адъювантной терапии РМЖ в отношении элиминации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК

| Схема адъювантной системной терапии РМЖ | Частота выявления мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК | | | | | | p |
|---|--|------|----------------|------|-------------------------|------|-------|
| | до операции | | после операции | | после системной терапии | | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | |
| AC/EC (n=45) | 33 | 73,3 | 22 | 48,9 | 21 | 46,7 | 0,006 |
| CAF/CEF (n=46) | 37 | 80,4 | 21 | 45,7 | 23 | 50,0 | |
| AC-T (n=16) | 11 | 84,6 | 6 | 46,2 | 4 | 30,8 | |
| T-Траст (n=20) | 13 | 65,0 | 8 | 40,0 | 10 | 50,0 | |
| ГТ (n=35) | 22 | 62,9 | 21 | 60,0 | 15 | 42,9 | |

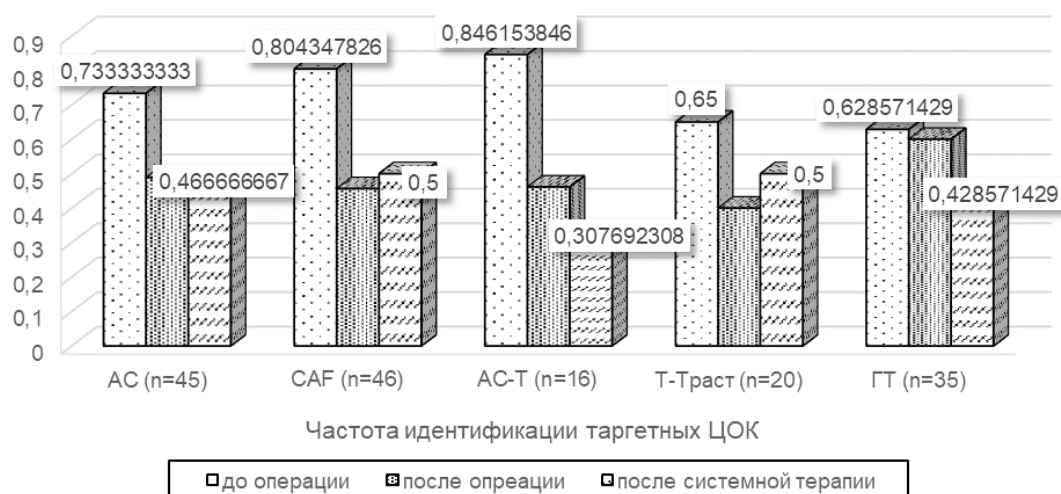


Рисунок 1 – Эффективность различных схем системной адъювантной терапии РМЖ в отношении эрадикации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных циркулирующих опухолевых клеток.

схемами с 84,6% до 30,8% ($p=0,006$) (табл. 3, рис. 1).

Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 HER2-neu, в 29,6% случаев, что было сопоставимо с результатами терапии по схеме AC (EC) – 26,6% ($p>0,05$). Как ни удивительно, но таргетное применение моноклонального антитела трастузумаба оказалось менее эффективным в отношении ЦОК, экспрессирующих таргетный для данного лекарственного средства ген рецептора эпидермального фактора роста HER2-neu. Гормонотерапия также не приводила к достоверному снижению таргетных ЦОК ($p>0,05$).

Важным знанием, полученным в ходе этого исследование, явились данные отражающие взаимосвязь наличия мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК до операции, сохранения их после операции и системной терапии с клинико-анатомическими характеристиками первичной опухоли, а также ее патологоанатомическими и молекулярно-биологическими особенностями.

Анализируя полученные данные, обращаем внимание на то, что имеет место достоверное изменение частоты идентификации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК в периферической крови пациенток, страдающих РМЖ, от исходного уровня до начала лечения, т.е. до операции и после завершения системной терапии, которое достоверно сопряжено с размерами первичной опухоли Т ($p=0,042$), наличием пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов и их количеством N+ ($p=0,049$). Таким образом, согласно проведенному статисти-

стическому анализу, частота выявления МОБ по экспрессии гена BIRC5 и HER2-neu в контексте применения противоопухолевой терапии (операция, химиотерапия, гормонотерапия) зависит от стадии опухолевого процесса ($p=0,012$).

При анализе относительных рисков прогрессирования РМЖ в контексте наличия ЦОК, экспрессирующих таргетные гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста, до начала специальной противоопухолевой терапии, а также в контексте МОБ после завершения лечения получены следующие данные.

После завершения комплексного лечения в течение одного года прогрессирование заболевания было диагностировано у 29 пациенток, что составило 17,9%. Из них умерло в течение этого года 4 женщины. Таким образом, общая однолетняя скорректированная опухольспецифическая выживаемость составила 97,53%, скорректированная безрецидивная опухольспецифическая выживаемость составила 82,1%.

При анализе данных, представленных на рисунке 2, обращает на себя внимание, что более половины пациенток, у которых был диагностирован прогресс заболевания (59%), получили адъювантную ПХТ по схеме CAF, 28% получили схему AC. У 17% женщин прогрессирование развилось на фоне гормонотерапии. Лишь у одной пациентки (3%) возврат болезни произошел после таксансодержащей схемы ПХТ AC-T.

Следует отметить, что в данной группе пациенток у 24 из 29 (82,7%) имело место диссеминация опухолевых клеток до начала лечения, подтвержденная идентификацией мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК. Кроме того, по-

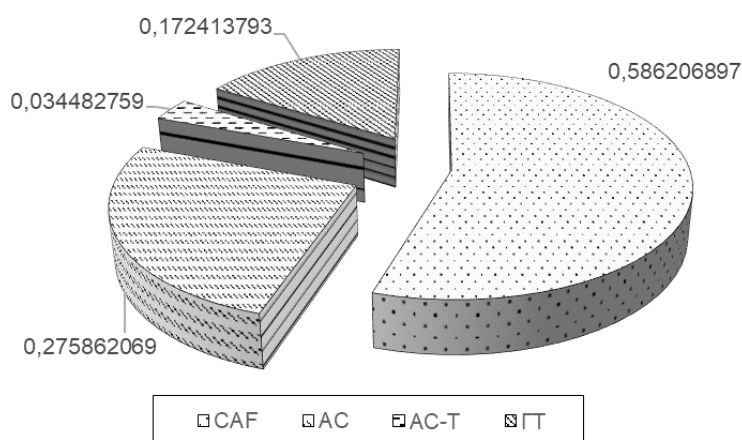


Рисунок 2 – Схемы адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы, проведенные пациенткам до прогрессирования заболевания (n=29).

сле завершения всей программы противоопухолевой терапии у 17 (58,6%) женщин данные опухолевые клетки сохранялись в периферической крови.

При расчете и анализе относительных рисков прогрессирования в зависимости от наличия и отсутствия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и после завершения были получены следующие данные (табл. 4).

Согласно представленным данным в таблице 4 относительный риск прогрессирования РМЖ при наличии ЦОК, экспрессирующих таргетные гены, составляет 4,904 (95% ДИ: 1,207–19,929), данные достоверны (нижняя граница 95% ДИ>1). Относительный риск прогрессирования РМЖ после завершения специального комплексного противоопухолевого лечения и с подтвержденной МОБ (мРНК BIRC5 и HER2-neu положительные ЦОК) несколько ниже и со-

ставляет 3,590 (95% ДИ: 1,521–8,472), но данные также достоверны (нижняя граница 95% ДИ>1). Однако достоверной разницы в относительных рисках не получено.

Показатели относительных шансов прогрессирования заболевания представлены в таблице 5.

Обсуждение

Данное исследование ставит перед собой цель предоставить ценную клиническую информацию для лечения пациенток, страдающих РМЖ, и главным образом рассматривает вопрос о том, следует ли изменить существующий протокол лечения женщин в соответствии с константным обнаружением функционально активных ЦОК в периферической крови после трех-шести недель терапии вместо того, чтобы ждать появле-

Таблица 4 – Показатели относительных рисков прогрессирования РМЖ после лечения в зависимости от наличия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и сохранения их после лечения

| Показатели рисков | Значения | |
|--|---|--|
| | Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения | Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после лечения |
| Абсолютный риск в основной группе (EER) | 0,209 | 0,256 |
| Абсолютный риск в контрольной группе (CER) | 0,043 | 0,071 |
| Относительный риск (RR) | 4,904 | 3,590 |
| Стандартная ошибка относительного риска (S) | 0,715 | 0,438 |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI) | 1,207 | 1,521 |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI) | 19,929 | 8,472 |
| Снижение относительного риска (RRR) | 3,904 | 2,590 |
| Разность рисков (RD) | 0,166 | 0,185 |
| Число больных, которых необходимо лечить (NNT) | 6,019 | 5,406 |
| Чувствительность (Se) | 0,923 | 0,769 |
| Специфичность (Sp) | 0,331 | 0,574 |

Таблица 5 – Показатели относительных шансов прогрессирования РМЖ после лечения в зависимости от наличия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и сохранения их после лечения

| Показатели рисков | Значения | |
|---|---|--|
| | Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения | Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после лечения |
| Отношение шансов (OR) | 5,934 | 4,483 |
| Стандартная ошибка отношения шансов (S) | 0,758 | 0,497 |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI) | 1,343 | 1,693 |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI) | 26,227 | 11,868 |

ния клинических и рентгенологических доказательств прогрессирования опухолевого процесса.

22 из 29 пациенток были отнесены к группе промежуточного (9) и высокого (13) риска прогрессирования. Согласно данным экспертов St. Gallen 2015 [6], химиотерапия показана в абсолютном большинстве случаев при базальном РМЖ, HER-позитивном раке, а также при HER2-негативном люминальном Б раке [степень доказательности IA]. Абсолютная польза от применения химиотерапии более выражена у пациенток с эстроген-негативными опухолями. При гормонопозитивных опухолях химиотерапия оказывает свое действие, как считается, через подавление функции яичников [7]. Наиболее часто используемые режимы АПХТ содержат антрациклины и/или таксаны. Четыре цикла доксорубицина с циклофосфаном (АС) считаются эквивалентным шести курсам CMF. Важным моментом является тот факт, что не доказана [I, C] дополнительная польза от шести циклов трехкомпонентной антрациклин-содержащей схемы циклофосфан доксорубин (эпирубин) фторурацил (CAF/CEF) [8].

Добавление таксанов повышает эффективность химиотерапии вне зависимости от возраста, статуса лимфоузлов, размера и гистологической степени злокачественности опухоли, экспрессии рецепторов гормонов и использования тамоксифена [8]. Последовательное применение антрациклинов и таксанов обладает преимуществом перед их одновременным применением [I, B] [9.]. Имеются данные о том, что последовательность «таксаны-антрациклины» может быть более эффективной, чем традиционное применение антрациклинов с последующим переходом на таксаны [10]. В целом, режимы, содержащие антрациклины и таксаны, снижают смертность от РМЖ на треть [8].

Результаты данного исследования также подтверждают эффективность таксансодержащей схемы адъювантного системного лечения РМЖ в отношении эрадикации ЦОК и лечения МОБ.

Заключение

Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения является независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания (RR=4,904 (95% ДИ: 1,207-19,929)). Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после системной терапии также является независимым фактором прогрессирования РМЖ (RR=3,590 (95% ДИ:

1,521-8,472)). Системная терапия, а именно схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста относительно исходного уровня, полученного до начала специального противоопухолевого лечения ($p<0,05$). Наиболее существенное влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК в периферической крови пациенток страдающих РМЖ, оказывает схема терапии сочетания антрциклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел), позволяющая снизить частоту МОБ по сравнению с другими схемами с 84,6% до 30,8% ($p=0,006$). Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 HER2-neu, в 29,6% случаев, что было сопоставимо с результатами терапии по схеме AC (EC) – 26,6% ($p>0,05$). Таргетное применение моноклонального антитела трастузумаба не привело к достоверному снижению ЦОК, экспрессирующих таргетный для данного лекарственного средства ген HER2-neu. Гормонотерапия также не приводило к достоверному снижению таргетных ЦОК ($p>0,05$). Критическим моментом для анализа эффективности адъювантной ПХТ по наличию мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК является исследование периферической крови после завершения 2 курса ПХТ.

Литература

1. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival / D. F. Hayes [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2006 Jul. – Vol. 12, N 14, pt. 1. – P. 4218–4224.
2. Circulating tumor cells versus imaging- predicting overall survival in metastatic breast cancer / G. T. Budd [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2006 Nov. – Vol. 12, N 21. – P. 6403–6409.
3. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer / M. C. Liu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009 Nov. – Vol. 27, N 31. – P. 5153–5159.
4. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden / M. Cristofanilli [et al.] // Clin. Breast. Cancer. – 2007 Feb. – Vol. 7, N 6. – P. 471–479.
5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. : вып. 2 / под ред. О. Г. Суконо, С. А. Красного. – Минск : Проф. изд., 2012. – 508 с.
6. Руководство по лечению раннего рака молочной железы / В. Ф. Семглазов [и др.]. – СПб. : Книга по Требованию, 2016. – 154 с.
7. Swain, S. M. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose / S. M. Swain, J. H. Jeong, N. Wolmark // N.

- Engl. J. Med. – 2010 Dec. – Vol. 363, N 23. – P. 2268–2270.
8. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials / R. Peto [et al.] ; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // Lancet. – 2012 Feb. – Vol. 379, N 9814. – P. 432–444.
9. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative,

- HER2-positive breast cancer / S. M. Tolaney [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015 Jan. – Vol. 372, N 2. – P. 134–141.
10. Viale, G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response / G. Viale // Breast. – 2015 Nov. – Vol. 24, suppl. 2. – P. S23–S25.

Поступила 20.04.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. Clin Cancer Res. 2006 Jul;12(14 Pt 1):4218–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2821.
2. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, et al. Circulating tumor cells versus imaging-predicting overall survival in metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2006 Nov;12(21):6403–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1769.
3. Liu MC, Shields PG, Warren RD, Cohen P, Wilkinson M, Ottaviano YL, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(31):5153–9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6664.
4. Cristofanilli M, Broglio KR, Guarneri V, Jackson S, Fritsche HA, Islam R, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden. Clin Breast Cancer. 2007 Feb;7(6):471–9.
5. Sukonko OG, Krasnoy SA, red. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumors: sb nauch st: vyp 2. Minsk, RB:

- Prof izd; 2012. 508 p. (In Russ.)
6. Semeglazov VF, Semeglazov VV, Krivorot'ko PV, Paltuev RM, Dashyan GA, Semiglazova TYu, i dr. Guidelines for the treatment of early breast cancer. Saint-Petersburg, RF: Kniga po Trebovaniu; 2016. 154 p. (In Russ.)
7. Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose. N Engl J Med. 2010 Dec;363(23):2268–70. doi: 10.1056/NEJMc1009616.
8. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb;379(9814):432–44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
9. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan;372(2):134–41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281.
10. Viale G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response. Breast. 2015 Nov;24 Suppl 2:S23–5. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.007.

Submitted 20.04.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shliakhtunou Y.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК. E-mail: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Шляхтунов Евгений Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Yauheni A. Shliakhtunou.