

# Опыт применения капецитабина в неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы

Е.М.Слонимская<sup>1,2</sup>, Н.А.Тарабановская<sup>1</sup>, О.Д.Брагина<sup>1</sup>, Е.Ю.Гарбуков<sup>1</sup>,

А.В.Дорошенко<sup>1</sup>, Ю.Л.Кокорина<sup>1</sup>, М.В.Завьялова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ

## Резюме

В работе анализируется эффективность неoadъювантной химиотерапии с включением капецитабина (Кселода®)(САХ) по сравнению со стандартным режимом (FAC) у больных раком молочной железы. Результаты исследования показали, что включение капецитабина в схемы предоперационного лечения позволило получить более высокие показатели клинического ответа и увеличить количество органосохраняющих операций. Наибольшее число полных морфологических регрессий было достигнуто у больных тройным негативным раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, капецитабин, тройной негативный рак.

## Expireince with capecitabine in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

E.M.Slonimskaya, N.A.Tarabanovskaya, O.D.Bragina, E.Y.Garbukov, A.V.Doroshenko, Y.L.Kokorina, M.V.Zavyalova

## Summary

The study was performed to analyze the efficacy of the neoadjuvant chemotherapy including capecitabine (CAX) compared to standard regime of the chemotherapy (FAC) for breast cancer patients. Results of research showed an increase of overall response rate and amount of the breast-conserving surgeries by adding capecitabine to the scheme of presurgical treatment. The most cases of pathologic complete response were achieved in patients with triple-negative breast cancer.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, capecitabine, triple-negative breast cancer.

## Сведения об авторах

Слонимская Елена Михайловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-нием общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН.

E-mail: slonimskaya@yandex.ru

Тарабановская Наталья Анатольевна – мл. науч. сотр. отд-ния общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН

Брагина Ольга Дмитриевна – очный аспирант отд-ния общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН

Гарбуков Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН

Дорошенко Артем Васильевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН

Кокорина Юлия Леонидовна – врач отд-ния общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ

## Актуальность

В комплексном лечении более чем 60% больных операбельным раком молочной железы (РМЖ) с целью снижения риска прогрессирования заболевания используется системная химиотерапия (ХТ). Показаниями для ее назначения являются не только распространенность процесса, оцениваемая по размерам первичного опухолевого очага и наличию метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, но и определенные биологические характеристики опухоли, такие как пролиферативная активность, отрицательный рецепторный статус, высокая экспрессия HER2/neu и др. [1].

Значительный интерес представляет использование ХТ в предоперационном режиме. Неoadъювантная ХТ (НАХТ) создает более благоприятные условия для проведения органосохраняющего оперативного вмешательства, тем самым увеличивая их количество, позволяет определить чувствительность опухоли к проводимому лечению на основании выраженности лекарственного патоморфоза опухолевой ткани, делает обоснованным назначение в адъювантном режиме цитостатической терапии, а при достижении полной морфологической регрессии (ПМР) опухоли достоверно улучшает отдаленные результаты лечения [2].

Современная цитостатическая терапия РМЖ насчитывает в своем арсенале большое количество противоопухолевых препаратов разных механизмов действия. В качестве «золотого стандарта» рассматривается применение

антрациклинов и таксанов, однако результаты лечения не всегда удовлетворительны, в связи с чем представляется целесообразным поиск новых, более эффективных препаратов с целенаправленным механизмом действия и умеренной токсичностью, а также создание схем на их основе. С этих позиций большой интерес представляет капецитабин (Кселода®). Селективность цитостатического действия, пероральный прием, удовлетворительный и предсказуемый профиль безопасности, а также совместимость с широким спектром уже известных цитостатиков (таксаны, антрациклины, циклофосфан и др.) делают перспективным изучение применения Кселоды у больных РМЖ [3].

Многочисленные исследования по лекарственному лечению метастатического РМЖ в 1-й линии, а также при прогрессировании на фоне терапии таксанами и антрациклинами продемонстрировали высокую эффективность капецитабина как в монорежиме, так и в разных схемах полихимиотерапии [4–7]. Использование Кселоды в индукционной терапии местнораспространенных форм РМЖ продемонстрировало помимо высоких показателей непосредственной эффективности обнадеживающие результаты по достижению ПМР. Так, в исследовании H.Wildiers и соавт. применение капецитабина и таксогера в ХТ местнораспространенного РМЖ позволило достичь 15% ПМР [8]. По данным Alhgreп и соавт. при сочетании препарата Кселода®, эпирубицина и цисплатина этот показатель составил 22% [9]. Немногочисленный опыт

Таблица 1. Непосредственная эффективность проводимого лечения у больных РМЖ в зависимости от схемы НАХТ

| Эффективность             | САХ (n=72) |       | FAC (n=67) |      |
|---------------------------|------------|-------|------------|------|
|                           | абс.       | %     | абс.       | %    |
| ПМР                       | 12         | 16,6* | 4          | 5,9  |
| Частичная регрессия       | 44         | 61,1  | 37         | 55,2 |
| ПМР + частичная регрессия | 56         | 77,7* | 41         | 61,1 |
| Стабилизация              | 10         | 13,8  | 16         | 23,8 |
| Прогрессирование          | 6          | 8,5   | 10         | 15,1 |

Примечание: \*достоверные различия  $p < 0,05$ .

применения Кселоды при операбельных формах РМЖ также демонстрирует достаточно высокий уровень достижения непосредственной эффективности, в частности при проведении НАХТ. Так, по данным G.Minckwitz и соавт., при стабилизации процесса на фоне терапии таксанами капецитабин в сочетании с винорельбином показал сопоставимый уровень эффективности наряду со схемой ТАС: 51,2 и 50,5% при частоте ПМР 6,0 и 5,3% соответственно. При этом выраженность токсических реакций была статистически более низкой у пациенток, получавших препарат Кселода® [10].

В последние годы все большее внимание уделяется роли капецитабина в терапии различных молекулярных подтипов РМЖ, и особенно это касается тройного негативного рака (ТНР). Результаты анализа FinXX демонстрируют улучшение показателей безметастатической выживаемости ( $p=0,018$ ) и общей выживаемости ( $p=0,019$ ) при адьювантном применении схем с включением Кселоды (X) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии: 3\*ХТ 3\*СЕХ vs 3\*Т 3\*FEC [11]. Значимый интерес представляют результаты III фазы клинического исследования ABCSG-24 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) по оценке эффективности НАХТ операбельного ТНР, демонстрирующие увеличение количества ПМР до 47,5% у пациенток с добавлением в схему лечения капецитабина (6\*EDX) по сравнению с 31,2% контрольной группы (6\*ED) [12].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение переносимости и непосредственной эффективности НАХТ с включением капецитабина у больных операбельным РМЖ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 192 больных операбельным РМЖ (T2-3N0-2M0), получавших лечение на базе отделения общей онкологии ФГБУ НИИО СО РАМН в период с 2003 по 2011 г. Возрастной интервал варьировал от 28 до 68 лет, средний возраст составил  $47,8 \pm 6,5$ . На этапе диагностики всем больным проводилось полное клинико-инструментальное обследование, включающее осмотр, общеклинические анализы, рентгенографию и/или компьютерную томографию органов грудной клетки, маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез, зон регионарного лимфооттока, печени, сцинтиграфию костей скелета. Верификация диагноза осуществлялась по результатам гистологического исследования биопсийного и операционного материала.

Комплексное лечение больных РМЖ предполагало проведение 2–4 курсов НАХТ с последующим выполнением хирургического этапа в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией. В адьювантном режиме проводилось 2–4 курса полихимиотерапии по схеме FAC, по показаниям – лучевая и/или эндокринотерапия.

Предоперационная ХТ проводилась с использованием 2 схем, в зависимости от этого все больные были разделены на группы. В контрольную группу вошли 92 пациентки, получившие лечение по стандартной схеме FAC (в 1-й день: 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, Адриамицин 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, интервал – 21 день). Исследуемую группу составили 98 больных, лечение которым проводилось по схеме САХ (циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно в течение 14 дней, Адриа-

мицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 8-й дни, Кселода® 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, прием внутрь, в течение 14 дней, каждый 21 день). Набор пациентов в исследование осуществлялся по методу случай–контроль. По основным клинико-морфологическим параметрам группы больных были сопоставимы.

Непосредственная эффективность НАХТ оценивалась на основании результатов клинического осмотра, данных ультразвукового исследования и маммографии по шкале RECIST. Изучение переносимости и оценка безопасности ХТ проводилась по шкале CTCAE. Отдаленные результаты изучали по показателям безметастатической выживаемости и общей выживаемости, определяемых по методу Каплан–Майера. Статистическая обработка материала выполнялась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

### Результаты

На первом этапе исследования, начиная с 2003 г., проводилась клиническая апробация НАХТ по схеме САХ. Оценивались переносимость, осложнения и непосредственная эффективность по сравнению со стандартной схемой FAC. Всего с использованием схемы САХ пролечены 72 пациентки, которым было проведено 215 курсов ХТ, и с использованием схемы FAC – 67 больных, принявших 193 курса ХТ.

Пациентки двух групп переносили предоперационную ХТ удовлетворительно. Значимых отличий по частоте возникновения осложнений выявлено не было. Со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее часто отмечались тошнота/рвота 1–2-й степени: САХ – 63,7%, FAC – 59,5%. Выраженность гематологической токсичности также была незначительна. Частота лейкопении 1–2-й степени составила 47,4% у пациенток, получавших Кселоду, и 52,3% при применении стандартной схемы (FAC). Осложнения 3–4-й степени наблюдались относительно редко. Тошнота/рвота 3-й степени у больных, получавших лечение по схеме САХ, наблюдалась в 37,7%, в группе FAC – у 31%. Лейкопении 3–4-й степени отмечались у 37,6 и 31% больных соответственно. Не было выявлено каких-либо значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, отклонения носили минимальный характер и не требовали отмены проводимого лечения. Исключениями явились стоматит 1–2-й степени, который достоверно чаще регистрировался у больных, получавших Кселоду, (САХ – 26%; FAC – 12,9%;  $p < 0,05$ ) [13], а также проявления ладонно-подошвенного синдрома, который был отмечен в 4 наблюдениях (1,8%) и проявлялся легкой гиперемией и парестезией ладонных поверхностей кистей, что соответствует литературным данным [13–14].

При оценке непосредственных результатов оказалось, что схема ХТ с включением Кселоды показала большую эффективность по сравнению со стандартным режимом FAC (табл. 1). Так, среди больных, получавших НАХТ по схеме САХ, отмечено наибольшее количество ПМР – 16,6%. По сумме полных и частичных регрессий показатели также были более значимы у пациенток, в схему лечения которых был включен препарат Кселода®: 77,7% и 61,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Высокие показатели непосредственной эффективности при проведении предоперационной ХТ позволили увеличить количество органосохраняющих хирургических вмешательств в обеих группах, однако у пациенток,

**Таблица 2. Распределение больных РМЖ в зависимости от объема хирургического лечения и схемы предоперационной ХТ**

| Объем оперативного вмешательства | СAX (n=72) |       | FAC (n=67) |      |
|----------------------------------|------------|-------|------------|------|
|                                  | абс.       | %     | абс.       | %    |
| Органосохраняющая операция       | 52         | 72,2* | 35         | 52,2 |
| Радикальная мастэктомия          | 20         | 27,8  | 32         | 47,7 |

Примечание: \* достоверные различия  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Частота и сроки появления метастазов у больных РМЖ в зависимости от схемы НАХТ**

| Срок наблюдения, годы | СAX (n=72) |      | FAC (n=67) |      |
|-----------------------|------------|------|------------|------|
|                       | абс.       | %    | абс.       | %    |
| 0–1                   | 2          | 2,7  | 7          | 10,4 |
| 2                     | 6          | 8,3  | 3          | 4,4  |
| 3                     | 4          | 5,5  | 2          | 2,9  |
| 4                     | –          | –    | 3          | 4,4  |
| 5                     | 3          | 4,1  | 1          | 1,4  |
| Всего                 | 15         | 20,8 | 16         | 23,8 |

получавших Кселоду, эти операции выполнялись значимо чаще по сравнению с больными контрольной группы (табл. 2).

Были проанализированы отдаленные результаты лечения. Выявлено, что за 5-летний период наблюдения гематогенное метастазирование диагностировано у 15 (20,8%) больных, получивших НАХТ по схеме САХ, и у 16 (23,8%) пациенток, лечение которым проводилось по схеме FAC (табл. 3). В обеих группах метастазы чаще локализовались в легких, костях и печени. Каких-либо значимых различий по срокам появления метастазов также не выявлено.

Показатели 5-летней безметастатической выживаемости в группе больных, получавших НАХТ с включением капецитабина, составили  $77 \pm 5\%$ , а в контрольной группе (FAC) –  $73,5 \pm 6\%$  ( $p > 0,05$ ); рис. 1.

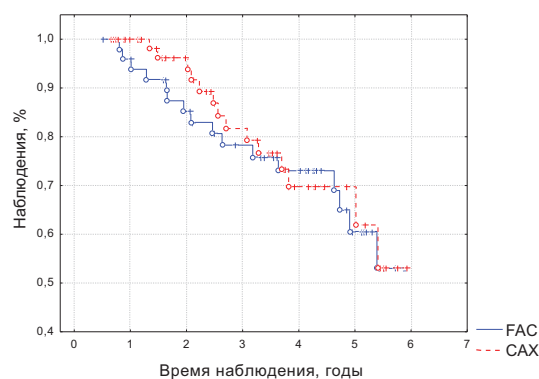
Общая 5-летняя выживаемость составила  $88,5 \pm 4\%$  и  $83,5 \pm 5\%$  соответственно (рис. 2). Выявленные различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

Полученные нами данные наглядно свидетельствовали о том, что включение в схему НАХТ Кселоды позволило добиться более высоких показателей непосредственной эффективности без ухудшения переносимости и увеличения токсичности проводимого лечения. Это в свою очередь привело к увеличению количества выполняемых органосохраняющих оперативных вмешательств при сопоставимых показателях 5-летней безметастатической и общей выживаемости (патент № 2288710 «Способ лечения операбельного РМЖ» от 10.12.2006).

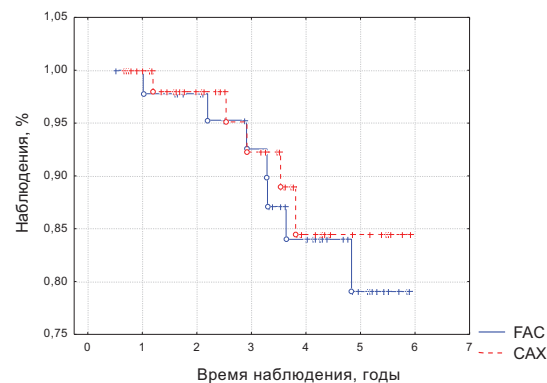
С 2007 г. появилась возможность проведения наряду с классическим морфологическим исследованием иммуногистохимического анализа, получения дополнительной информации по рецепторному статусу опухоли (эстрогену, прогестерону и статусу HER2/neu) и определения молекулярного типа РМЖ. В связи с этим мы провели ретроспективный анализ материала. Из 72 пациентов, получавших НАХТ по схеме САХ, проведение иммуногистохимического исследования было возможным у 47 больных. Оказалось, что 23 (49%) пациента имели люминальный тип РМЖ, 5 (11%) – HER2/neu-позитивный и 19 (40%) – ТНР (табл. 4). Среди пациенток, получавших НАХТ по схеме FAC, определение типа РМЖ было возможно у 59 человек: 38 (64%) из них имели люминальный тип, 9 (16%) – HER2/neu-позитивный и 12 (20%) – ТНР.

Анализ эффективности НАХТ в зависимости от молекулярного типа опухоли показал, что наиболее высокий обший ответ в обеих группах наблюдался у пациенток с ТНР: он составил 78% у больных, получавших лечение по схеме САХ, и 74% при использовании схемы FAC (табл. 5). Наибольшая частота полных морфологических регрессий также отмечалась у больных трипл-негативным РМЖ, причем в группе пациентов, получавших ХТ с включением Кселоды, данный показатель был наиболее высоким и составил 26%, а в группе с использованием

**Рис. 1. Показатели 5-летней безметастатической выживаемости у больных РМЖ в зависимости от схемы предоперационной ХТ.**



**Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость больных РМЖ в зависимости от схемы НАХТ.**



схемы FAC – 16%.

По результатам ретроспективного анализа, демонстрирующего высокие показатели эффективности лечения при использовании схемы САХ у больных ТНР, с 2007 г. назначение НАХТ по указанной схеме проводилось преимущественно пациентам с данным типом опухоли.

На сегодняшний день в плане комбинированного лечения НАХТ по схеме САХ получили 26 (49%) пациенток с трипл-негативным РМЖ. Контрольную группу составили 27 (51%) больных, у которых использовались схемы FAC. Следует отметить, что эффективность предоперационной ХТ у всех больных трипл-негативным РМЖ независимо от схемы лечения была достаточно высокой: наблюде-



Таблица 4. Распределение больных РМЖ зависимости от молекулярного подтипа опухоли и схемы НАХТ

| Тип опухоли         | САХ (n=47) |    | FAC (n=59) |    |
|---------------------|------------|----|------------|----|
|                     | абс.       | %  | абс.       | %  |
| Люминальный         | 23         | 49 | 38         | 64 |
| HER2/неу-позитивный | 5          | 11 | 9          | 16 |
| ТНР                 | 19         | 40 | 12         | 20 |

Таблица 5. Эффективность НАХТ в зависимости от молекулярного типа опухоли и схемы лечения

| Эффективность                   | САХ              |    |                     |     |      |    | FAC              |    |                     |      |      |    |
|---------------------------------|------------------|----|---------------------|-----|------|----|------------------|----|---------------------|------|------|----|
|                                 | Люминаль-ный тип |    | HER2/неу-позитивный |     | ТНР  |    | Люминаль-ный тип |    | HER2/неу-позитивный |      | ТНР  |    |
|                                 | абс.             | %  | абс.                | %   | абс. | %  | абс.             | %  | абс.                | %    | абс. | %  |
| Полная регрессия                | 1                | 5  | 1                   | 20  | 5    | 26 | 3                | 8  | 1                   | 11,5 | 2    | 16 |
| Частичная регрессия             | 18               | 78 | 4                   | 80  | 10   | 52 | 15               | 39 | 5                   | 55   | 7    | 58 |
| ПМР + частичная регрессия       | 19               | 83 | 5                   | 100 | 15   | 78 | 18               | 47 | 6                   | 66   | 9    | 74 |
| Стабилизация + прогрессирование | 4                | 17 | 0                   |     | 4    | 22 | 20               | 53 | 2                   | 33,5 | 3    | 26 |
| Всего                           | 23               |    | 5                   |     | 19   |    | 38               |    | 9                   |      | 12   |    |

Таблица 6. Эффективность НАХТ в зависимости от схемы лечения у больных ТНР МЖ

| Эффективность НАХТ              | САХ  |     | p      | FAC  |     |
|---------------------------------|------|-----|--------|------|-----|
|                                 | абс. | %   |        | абс. | %   |
| ПМР                             | 16   | 61  | 0,0006 | 5    | 19  |
| Частичная регрессия             | 7    | 27  | 0,02   | 14   | 52  |
| Стабилизация + прогрессирование | 4    | 12  | 0,1    | 7    | 19  |
| Всего                           | 26   | 100 |        | 27   | 100 |

ние в 21 (39,5%) случае показало ПМР, 21 (39,5%) – частичную регрессию, 8 (15%) – стабилизацию, и у 3 (6%) пациентов отмечалось прогрессирование заболевания.

При проведении анализа эффективности НАХТ в зависимости от используемой схемы ХТ результаты оказались следующими (табл. 6). У больных, которые получали лечение по схеме САХ, общий ответ составил 88%, при этом у 16 (61%) пациентов отмечалась ПМР, а у 7 (27%) – частичная. Среди пациентов, получавших НАХТ по стандартной схеме FAC, общая эффективность тоже была высокой и составила 71%, но только у 4 (19%) из них отмечалась ПМР процесса, а у 14 (52%) – частичная. Важно отметить, что выявленные различия по частоте достижения ПМР высоко статистически значимы (p=0,0006).

### Заключение

Включение Кселоды в схему НАХТ у больных операбельным РМЖ продемонстрировало высокие показатели непосредственной эффективности по сравнению со стандартным режимом FAC. Это позволило увеличить

число больных, которым были выполнены органосохраняющие операции [15].

Однако наиболее значительным результатом явилась высокая частота достижения ПМР у больных ТНР молочной железы. Этот подтип рака характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [16]. При этом единственным вариантом системного лечения на сегодняшний день является ХТ [17]. Однако только достижение ПМР рассматривается в качестве предиктора благоприятного исхода заболевания у больных с данным типом опухоли, сходным с таковым при люминальных типах РМЖ. Подобное явление получило в литературе название «трипл-негативного парадокса» [18]. Представленные данные позволяют рассматривать Кселоду как еще один из ХТ-препаратов, демонстрирующих высокую эффективность в отношении лечения больных операбельными формами РМЖ, в том числе и ТНР.

*Издается при спонсорской поддержке ФХоффманн-Ля РошЛтд. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.*

### Литература

1. Тюлядин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ЕSMO) М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2010; с. 13.
2. Rastogi P, Anderson SJ et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 778–85.
3. Saeki T, Takashima S. Mechanism and possible biochemical modulation of capecitabine (Xeloda), a newly generated oral fluoropyrimidine. *Gan To Kagaku Ryobo* 1999; 26 (4): 447–55.
4. Gampenrieder SP, Bartsch R et al. Capecitabine and Vinorelbine as an All-Oral Chemotherapy in Her2-Negative Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer. *Breast Care* 2010; 5: 158–62.
5. Seidman AD, Brujfsky A et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel with planned crossover to alternate single agent in metastatic breast cancer. *Ann Oncology* 2011; 22: 1094–101.
6. Shien T, Doibara H et al. Clinical Efficacy of Capecitabine and Cyclophosphamide (XC) in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Acta Med Okayama* 2011; 65 (4): 231–7.
7. Amari M, Ishida T et al. Capecitabine Monotherapy is Efficient and Safe in All Line Settings in Patients with Metastatic and Advanced Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncology* 2010; 40 (3): 188–93.
8. Wildiers H, Neven P et al. Neoadjuvant capecitabine and docetaxel (plus trastuzumab): an effective non-antracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer. *Ann Oncology* 2011; 22 (3): 588–94.
9. Wardley AM. Capecitabine: Expanding Options for the Treatment of Patients with Early or Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 2006; 11: 20–6.
10. Gunter von Minckwitz et al. Neoadjuvant Vinorelbine–Capecitabine Versus Docetaxel–Doxorubicin–Cyclophosphamide in Early Nonresponsive Breast Cancer: Phase III Randomized Gepar Trio Trial. *JNCI* 100 (8): 542–51.
11. Lindman H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Huovinen R. Integration of capecitabine into antibracycline- and taxane-based adjuvant therapy for triple-negative early breast cancer: final subgroup analysis of the FinXX study. *SABCs* 2010; PD01–2.
12. Steger GG, Barrios C, O'Shaughnessy J et al. Review of Capecitabine for the Treatment of Triple-Negative Early Breast Cancer. *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl. 24): PD01–3.
13. Mikbail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9 (5): 831–41.
14. Park YH et al. High incidence of severe hand-foot syndrome during capecitabine–docetaxel combination chemotherapy. *Ann Oncology* 2003; 14: 1691–2.
15. Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Гурбуков Е.Ю., Кокорина Ю.Л. Кселода в неoadjuвантном лечении операбельного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 1 (31): 14–8.
16. Cleere DW. Triple-negative breast cancer: a clinical update. *Community Oncology* 2010; 5: 203–11.
17. Arnedos M, Biban C, Delalage S, Andre F. Triple-negative breast cancer: are we making headway at least? *Ther Adv Med Oncology* 2012; 4 (4): 195–210.
18. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N et al. Triple-negative breast cancer – current status and future directions. *Ann Oncology* 2009; 20: 1913–27.