

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ

Н.М. ВОЛКОВ

RATIONALE FOR SYSTEMIC THERAPY ADMINISTRATION IN CLINICALLY LOCALISED TUMORS

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит.А.
SPIN-code: 1605-0256.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of specialized
types of medical care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256.

Несмотря на то, что хирургическое удаление по-прежнему считается основным методом излечения солидных опухолей, наблюдающиеся рецидивы – как местные, так и регионарные и системные, – указывают на недостаточность только локального лечения. На момент выявления первичной опухоли процесс диссеминации опухолевых клеток уже запущен задолго до этого события. Целью проведения неoadъювантной терапии является эрадикация микрометастазов с целью снижения риска развития клинически определяемых метастазов или увеличения срока до их возникновения, что в конечном итоге должно привести к увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Однако биология метастазирования, персистенции и пролиферации диссеминированных опухолевых клеток остается недостаточно изученной ввиду того, что процессы эти происходят невидимо для современных клинических методик исследования, и наши представления о них в основном основываются на косвенных выводах из данных статистики и экспериментальных работ. Возникновение макроскопических метастазов определяется не только диссеминацией опухолевых клеток, а зависит еще и от свойств микроокружения, в которое они попадают. Возможно, специфическое влияние на микроокружение и так называемую «метастатическую нишу» окажется перспективным.

Ключевые слова: локализованные опухоли, системная терапия, микрометастазы, диссеминированные опухолевые клетки, выживаемость.

Despite surgical excision remains the mainstay of cure for solid tumors, local, regional and systemic relapses observed in practice make clear that local treatment only is not enough. By the time of primary diagnosis of tumor the dissemination of cancer cells throughout the body had already started long ago. So the purpose of neoadjuvant systemic therapy is to eradicate micrometastases in order to diminish the risk of postpone the appearance of clinically detectable metastases which should result in improvement of relapse-free and overall survival of patients. However the biology of dissemination, persistence and proliferation of tumor cells at distant sites is poorly studied because these processes occur invisibly for modern clinical evaluation techniques and our understanding is based only on conclusions made indirectly from statistical and experimental data. Macroscopic metastases appearance depends not only upon tumor cell dissemination but also on the microenvironment at metastatic sites. As so, probably treatments specifically targeting microenvironment and metastatic tumor niche will have potential to improve the curability of localized cancer.

Key words: localized tumors, systemic therapy, micrometastases, disseminated tumor cells, survival.

Системная терапия является неотъемлемой частью лечебных подходов при клинически локализованных формах большинства злокачественных опухолей. Несмотря на то, что хирургическое удаление по-прежнему считается основным методом излечения солидных опухолей, наблюдающиеся рецидивы (как местные, так и регионарные и системные) указывают на недостаточность одного лишь локального лечения. Интуитивно понятно: появление новых очагов опухоли после полного удаления первичного новообразования является следствием того, что в организме пациента остаются не определяемые на момент операции опухолевые клетки (микрометастазы), которые и являются мишенью для воздействия при проведении лекарственной терапии в пред- и послеоперационном периоде. Такая терапия называется адьювантной, если проводится после удаления опухоли, и неоадьювантной, если проводится перед удалением. Также употребляется понятие периоперационной терапии при некоторых опухолях. В этом случае предполагается проведение системного лечения и до, и после операции. Важно отметить во избежание терминологических неточностей, что неоадьювантной терапией можно считать только в случае, когда она проводится при опухолях, изначально операбельных, а не с целью достижения операбельности. Целью проведения неоадьювантной или адьювантной терапии является именно эрадикация микрометастазов с целью снижения риска развития клинически определяемых метастазов или увеличения срока до их возникновения, что в конечном итоге должно привести к увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов.

Однако биология метастазирования, персистенции и пролиферации диссеминированных опухолевых клеток остается недостаточно изученной ввиду того, что процессы эти происходят невидимо для современных клинических методик исследования, и наши представления о них основываются в основном на косвенных выводах из данных статистики и экспериментальных работ [1].

Исторически лабораторные и клинические исследования адьювантной терапии, направленной на профилактику рецидивов опухолей после радикального хирургического лечения, начались еще в 1950-е гг., хотя и основывались поначалу на представлениях о метастазировании опухолей, далеких от современных. Так, в 1957 г. в эксперименте на модели карциномы молочной железы у мышей была показана обратная взаимосвязь массы опухолевых клеток и эффективности цитостатической терапии. Закономерность действовала в том числе и в эксперименте, когда мышам имплантировали 2 опухоли меньшего и большего размера: эффективность терапии 6-Меркаптопурином повышалась в случае удаления наибольшего очага. На основании этих данных строилась концепция о том, что цитостатики должны макси-

мально эффективно уничтожать микрометастазы, имеющие минимальный объем, чем и определяется потенциал адьювантной терапии, дающий надежду на излечение после удаления макроскопической первичной опухоли [2].

С конца 1950-х гг. начались клинические исследования адьювантной терапии – в первую очередь, при опухолях молочной железы [3]. Эволюцию клинических подходов к системной терапии операбельных опухолей нагляднее всего демонстрирует история развития адьювантной и неоадьювантной терапии именно при этой локализации. В дизайне первых исследований преследовалась идея уничтожения опухолевых клеток, которые, как считалось, попадали в кровотоки и лимфатическую систему в процессе хирургической манипуляции. Первое исследование изучало введение Тиофосфамида в течение 3-х дней, начиная со дня операции. Выбор препарата был основан на данных о паллиативных эффектах при метастатической форме опухоли и лабораторных наблюдениях эффективности против диссеминированных опухолевых клеток на животных моделях. Обоснованием точки приложения для такой терапии выступали данные о выявлении в крови пациентов опухолевых клеток [4]. Несмотря на то, что в целом различий в пятилетней выживаемости между Тиофосфамидом и плацебо отмечено не было, подгруппа пациенток в пременопаузе и с четырьмя (и более) пораженными лимфатическими узлами выигрывала от исследуемой терапии [3].

К 1970-м гг. значимый клинический прогресс так и не был достигнут, однако изменились взгляды на биологию локализованных опухолей и цели адьювантной терапии. Было установлено, что имеет место влияние поражения регионарных лимфатических узлов на частоту рецидивов и общую выживаемость; сформировалось представление о том, что заболевание у большинства пациентов является диссеминированным уже на момент установления диагноза [5]. Как следствие, появилось обоснование применения системного лечения с использованием химио-, гормоно- и иммунотерапии совместно с локальным лечением, причем в наиболее эффективных при распространенном заболевании режимах [6]. Например, профилактическая кастрация позволила увеличить время до рецидива, но не общую выживаемость, а несколько исследований монокимиотерапии в адьювантном режиме не показали значимых результатов [5–7]. Причиной неудач этих работ исследователи сочли недостаточность монотерапии и малую длительность лечения, в связи с чем последующие исследования уже изначально были направлены на изучение комбинированных режимов и продолжительных периодов терапии. Первые результаты, подтвердившие значимость адьювантной терапии при раке молочной железы, принесло рандомизированное исследование III фазы, изучавшее приме-

нение режима CMF (Циклофосфамид + Метотрексат + 5-Фторурацил) после радикальной мастэктомии у пациенток с поражением аксиллярных лимфатических узлов. Всего в исследование было включено 386 больных. Химиотерапия проводилась в течение 12 месяцев. В результате частота рецидивов болезни через 3 года наблюдения в исследуемой группе оказалась практически вдвое ниже, чем в группе контроля (26,3% против 45,7% соответственно, $p < 0,0001$) [8]. Несмотря на то, что анализ выживаемости не показал статистически значимого отличия (через 3 года умерли 10,4% и 21,4% пациенток в исследуемой и контрольной группах соответственно, $p = 0,08$), это было значимым достижением в улучшении результатов лечения операбельного рака молочной железы и запустило процесс внедрения адьювантной терапии в повседневную практику.

В дальнейшем было показано, что необходимости в столь длительном лечении нет, и проведение адьювантной терапии в течение 6 месяцев не уступает ни в безрецидивной, ни в общей выживаемости 12-месячному режиму [9]. Следовательно, максимальная циторедукция достигается при достаточно коротком курсе терапии в режиме CMF, а повышение эффективности, как заключили авторы исследования, может быть достигнуто применением более интенсивных режимов и использованием комбинаций без перекрестной резистентности. В адьювантную терапию рака молочной железы были инкорпорированы схемы на основе Доксорубина и Эпирубина, которые по сравнению с CMF оказались лишь чуть более эффективными (преимущество в общей выживаемости в 3% через 5 лет и 4% через 10 лет после операции), но при этом намного более удобными, так как курс лечения составлял еще меньший срок – 3–4,5 мес. [10].

Следующий шаг в повышении эффективности адьювантной терапии был связан с математической моделью действия терапии на опухоль, предложенной L. Norton и R. Simon. Концепция H. Skipper, главенствовавшая ранее и известная как «закон логарифмического уничтожения» (“log-kill law”), предполагала, что противоопухолевая терапия уничтожает каждый раз при введении определенную константную долю опухолевых клеток независимо от объема опухоли. Поэтому наибольшая вероятность излечения может быть достигнута введением препаратов в максимальной дозе [11]. Однако это представление было справедливо только для лейкозов, клетки которых относительно однородны, максимально пролиферативно активны и одинаково подвержены воздействию цитостатиков. При солидных же опухолях пролиферирует только часть клеток, причем доля пролиферирующей субпопуляции варьирует в зависимости от размера опухоли [12]. А это в свою очередь означает, что фракция клеток, подверженных воздействию терапии, меняется в зависимости от размера опухоли. Исследователи математически доказали, что для

достижения максимальной вероятности эрадикации злокачественного новообразования необходимо при минимальной остаточной опухоли применять наиболее высокие дозы и частоту введения препаратов [13]. В приложении к циклоспецифичным цитостатикам эта закономерность связана с тем, что когда число клеток опухоли невелико, резко снижается вероятность воздействия препарата в момент нахождения всех клеток в фазе митоза. Кроме того, комбинированная химиотерапия в максимально переносимых дозах часто приводит к выраженной токсичности и, как следствие, к редукции доз и увеличению промежутков между введениями. Поэтому в случае применения нескольких препаратов они должны назначаться последовательно с целью максимальной интенсификации дозы каждого из них.

Идеи L. Norton и R. Simon были использованы в дизайне новых режимов адьювантной терапии и принесли определенный успех. Так, было показано преимущество более высоких доз антрациклинов, а также дозоуплотненных режимов, при которых циклы проводились каждые две недели при поддержке колониестимулирующих факторов [14, 15].

Помимо описанных принципов, эволюция адьювантной терапии заключалась в дополнении режимов новыми препаратами, эффективность которых была первоначально доказана при неоперабельных опухолях. Некоторые режимы (например, со включением таксанов и анти-HER2-препаратов при опухолях молочной железы или Окасплатина при опухолях толстой кишки) привели к улучшению отдаленных результатов, а другие попытки – к примеру, использование большинства таргетных препаратов при различных опухолях, Иринотекана при колоректальном раке, – не увенчались успехом. Кроме того, далеко не всегда, как это ни контринтуитивно, использование новых режимов, показывающее увеличение безрецидивной выживаемости, приводило к существенному улучшению общей выживаемости больных [16, 17]. Еще в 1983 году V. De Vita говорил о том, что препараты, вызывающие частичный регресс клинически определяемых макроскопических опухолей, далеко не обязательно должны повышать шансы на излечение при применении в адьювантном режиме [18]. Одним из основных объяснений этому он видел в наличии резистентных клонов опухоли, что было описано в гипотезе J. Goldie и A. Coldman [19]. Возникновение мутаций, определяющих резистентность к терапии, коррелирует с массой опухоли, поэтому у пациентов с крупным опухолевым очагом на момент хирургического лечения уже высока вероятность наличия одного или более резистентных клонов. Если же эти клоны метастазировали до операции, то хирургическое вмешательство не будет давать шанса на излечение.

Одним из современных объяснений отсутствия прямой связи между эффективностью препаратов при метастатическом процессе и в борьбе с микрометаста-

зами являются принципиально разные критерии эффективности на уровне кинетических характеристик клеточной популяции опухоли [13]. При метастатических опухолях было показано, что эффект терапии определяется ее влиянием на скорость регрессии опухоли (d), роста (g), а также фракцией клеток опухоли, чувствительных к препаратам (\emptyset), и в простой математической модели описывается уравнением $f(t) = \emptyset \exp(-dt) + (1-\emptyset) \exp(gt)$, где f – кратность изменения объема опухоли на момент времени [13]. Из уравнения следует, что регресс опухоли может быть достигнут как за счет фракции уничтожаемых терапией клеток, так и за счет замедления роста резистентной (вернее, частично резистентной) популяции. Схема этого явления схематически изображена на рисунке 1.

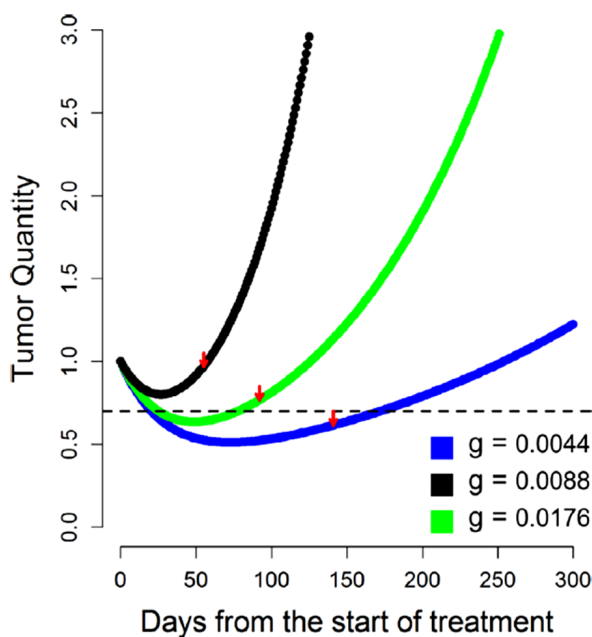


Рис. 1. Теоретические графики изменения объема опухоли под действием терапии, сгенерированные на основании подстановки в уравнение различных коэффициентов скорости роста резистентной популяции клеток при других фиксированных коэффициентах (из [13])

Таким образом, при исследованиях новых режимов терапии при макроскопически определяемой опухоли изучаемая терапия, обладающая преимуществом в торможении роста частично резистентной популяции клеток, способна показать выигрыш и в частоте объективных ответов, и во времени до прогрессирования (как видно из графиков рис. 1, где точки, соответствующие критериям прогрессирования, обозначены красными стрелками), однако существенного преимущества в общей выживаемости это не принесет. В контексте метастатических опухолей, когда выживаемость в целом невелика, и эти небольшие выигрыши в эффективности считаются клинически значимыми. Но когда речь идет об адъювантной терапии, целью которой является повышение шанса на излечение, а

само лечение проводится в течение ограниченного промежутка времени (по крайней мере, если говорить о химиотерапии), режимы, обладающие подобным действием на опухоль, не способны оказать заметного эффекта. В борьбе с микрометастазами значимое улучшение может быть достигнуто только при применении режимов, которые уничтожают большую фракцию клеток опухоли по сравнению с контролем. Как видно из теоретических графиков на рисунке 2, построенных на основе той же математической модели, что и предыдущие, даже минимальное увеличение доли уничтожаемых клеток может привести к существенному увеличению времени до прогрессирования и смерти, что является значимым для адъювантной терапии.

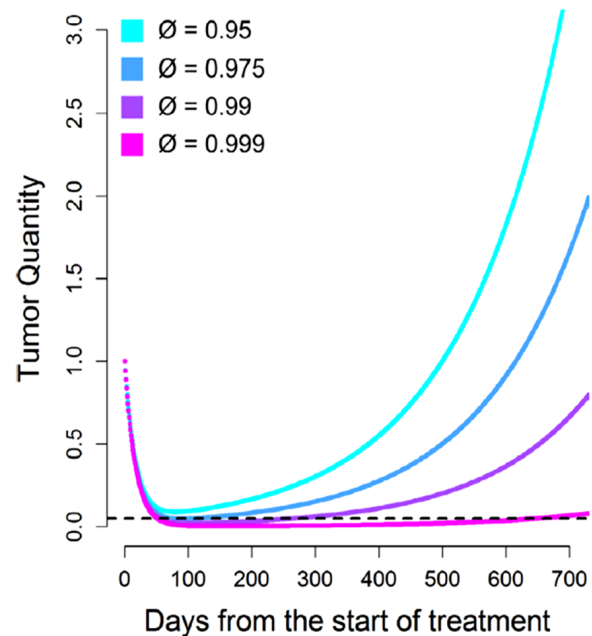


Рис. 2. Теоретические графики изменения объема опухоли под действием терапии, сгенерированные на основании подстановки в уравнение различных коэффициентов фракции уничтожаемых клеток при других фиксированных коэффициентах (из [13])

Можно заключить, что не все виды терапии обладают одинаковым потенциалом при локализованных опухолях, даже будучи эффективными в лечении диссеминированного процесса. Очевидно, преимуществом обладают те виды терапии, которые способны уничтожать опухолевые клетки, хотя и «неизлечивающие» виды терапии (т.е., оказывающие влияние на скорость пролиферации) при длительном применении в послеоперационном периоде могут отдалить время возникновения рецидива. Это, безусловно, не лишено клинического значения.

Приходится признать, что существующие на сегодняшний день принципы системной терапии диссеминированных опухолей развивались на основе эмпирических данных и достаточно механистических представлений о природе диссеминации

опухолей. При этом микрометастазы, против которых направлена системная терапия в случае операбельных опухолей, рассматривались как клетки опухоли, биологически аналогичные клеткам макроскопической опухоли, только существующие в минимальных количествах. В то же время современные фундаментальные представления о диссеминации опухолей рассматривают этот процесс как сложный комплексный каскад биологических механизмов, во многом отличных от развития самой первичной опухоли [1].

На момент выявления первичной опухоли можно уверенно констатировать: процесс диссеминации опухолевых клеток уже запущен, причем задолго до этого события. Так, согласно данным расчетов (например, на основании наблюдаемых цифр времени удвоения объема опухоли при раке молочной железы), время развития от одной клетки до размера, соответствующего стадии T1 по классификации TNM (что соответствует 32 удвоениям опухолевой массы), может составлять от 5,7 до 27 лет [20]. При этом показано, что процесс диссеминации опухолевых клеток может реализовываться уже при размере первичного опухолевого очага в один кубический миллиметр [21]. Таким образом, процесс диссеминации происходит в течение продолжительного времени еще до постановки диагноза, а метастазы развиваются параллельно с ростом первичной опухоли, причем

очевидно, что диссеминированные опухолевые клетки, появившиеся на разных этапах, могут биологически отличаться ввиду эволюции опухоли [1]. Какие именно из диссеминированных опухолевых клеток, ранние или поздние, в первую очередь ответственны за инициацию макроскопических метастазов, пока не вполне понятно.

В зависимости от локации, куда попадают диссеминированные опухолевые клетки, в дальнейшем при формировании колоний и макроскопических узлов развиваются локальные рецидивы, метастазы в регионарных лимфоузлах и гематогенные метастазы в отдаленных органах. Все эти изменения являются результатом независимых процессов диссеминации, происходящих параллельно (а не последовательно, как считалось ранее) – см. рисунок 3 [20]. Например, как показывают исследования, гематогенные метастазы не происходят из пораженных регионарных лимфатических узлов, а развиваются самостоятельно из диссеминированных клеток первичной опухоли, и наблюдаемое повышение риска развития отдаленных метастазов при поражении лимфоузлов не отражает причинно-следственную связь, а указывает на то, что наличие последних является индикатором степени развития метастатического процесса [22].

Важно, что возникновение макроскопических метастазов определяется не только диссеминацией

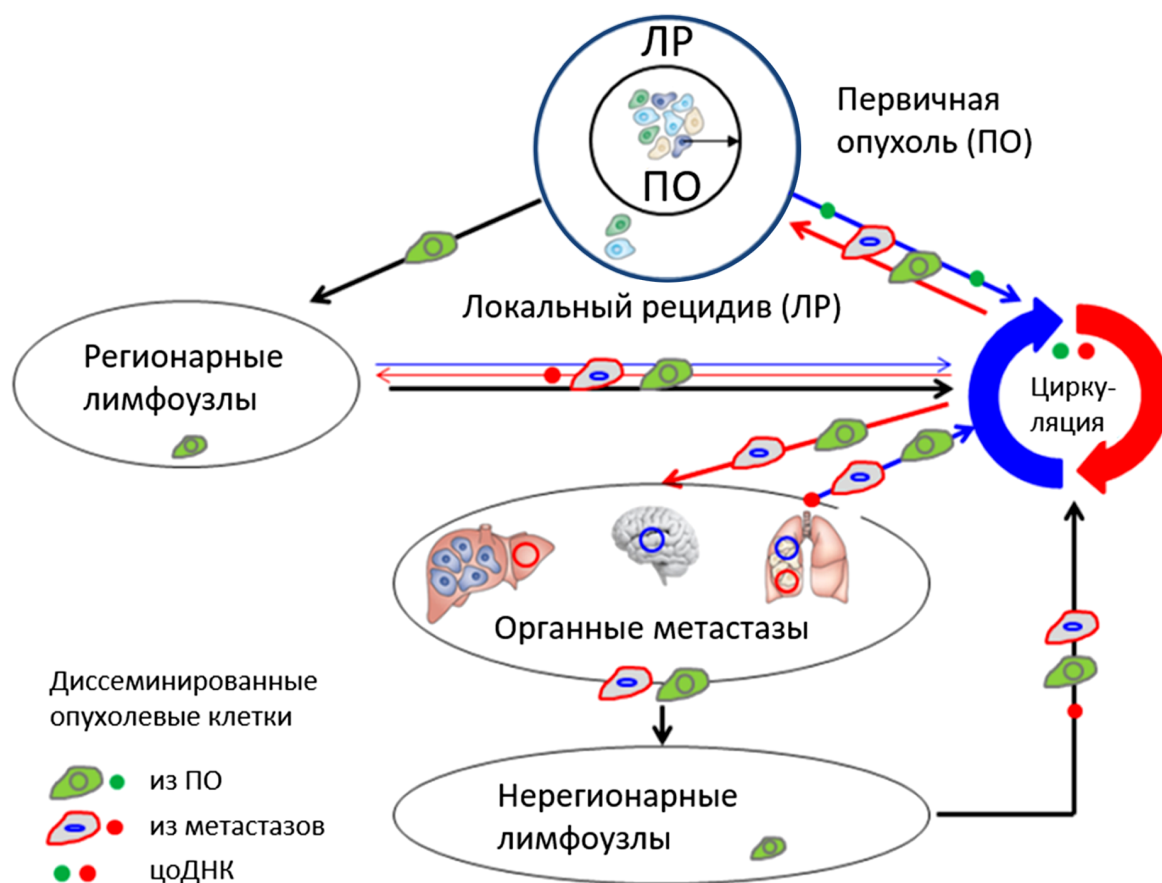


Рис. 3. Схема процессов диссеминации злокачественных опухолей (адаптировано из [20])

опухолевых клеток. Как показывают исследования, диссеминированные опухолевые клетки определяются в костном мозге уже на самых ранних стадиях развития опухоли; их наличие показано даже при преинвазивной протоковой карциноме *in situ* молочной железы [23]. Однако ранняя диссеминация не определяет инвариантно развитие отдаленных метастазов. Помимо свойств самих опухолевых клеток, успех колонизации ими сайта метастазирования зависит от свойств микроокружения, в которое они попадают. Эту идею предложил еще в конце 1980-х гг. S. Paget в своей теории «зерна и почвы» [24]. Микроокружение может влиять на опухолевые клетки совершенно по-разному: способствовать их колонизации и пролиферации в метастазе [25] или поддерживать в покоящемся состоянии, в котором клетки нечувствительны к противоопухолевому лечению [26]. В зарубежной литературе такое явление получило название «dormancy» (дремота).

Современные подходы и в адъювантной, и в неoadъювантной терапии основаны на применении препаратов, непосредственно воздействующих на опухоль. Однако возможно, перспективным будет специфическое влияние на ее микроокружение и так называемую «метастатическую нишу». Потенциальную результативность этой идеи доказывает эффект бисфосфонатов на риск рецидива с метастатическим поражением костей при опухолях молочной железы, хотя бы этот эффект и был выражен очень слабо [27].

Безусловно, дополнение локального лечения системной терапией принесло существенные улучшения результатов лечения локализованных опухолей, но их

нельзя считать достаточными. Проблема ограниченной эффективности современных локальных методов лечения, дополненных системной терапией с целью предотвращения рецидива, связана с неполнотой знаний о биологии микрометастазов и отдельных диссеминированных опухолевых клеток в целом, а также с невозможностью достоверно оценить будущее конкретного пациента ввиду того, что основные этапы диссеминации, определяющие судьбу больных, происходят на микроскопическом, недоступном для современных методов исследования уровне. Сегодня все клинические решения основываются только на оценке риска развития рецидива на основе косвенных прогностических факторов – таких как стадия, степень дифференцировки и другие морфологические, а иногда и молекулярные особенности опухоли. В результате при большинстве локализаций опухолей в среднем только каждый десятый-двадцатый пациент выигрывает от назначения системной терапии, если оценивать результат по абсолютному выигрышу в пятилетней выживаемости [13]. В то же время часть пациентов не имеет пользы от системной терапии и излечивается только благодаря локальному лечению, а другая часть имеет рецидив, несмотря на проведенное лечение, поскольку оно неспособно уничтожить микрометастазы. Вероятно, в дальнейшем расширение знаний о биологии вышеописанных процессов приведет к появлению новых эффективных подходов, которые позволят успешнее бороться с субклинически распространенным опухолевым процессом и улучшить возможности излечения локализованных опухолей.

Список литературы

1. Klein C.A. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization // *Nat Rev Cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 11. – P. 681–694.
2. Shapiro D.M., Fugmann R.A. A role for chemotherapy as an adjunct to surgery // *Cancer Res*. – 1957. – Vol. 17, № 11. – P. 1098–101.
3. Fisher B., Ravdin R.G., Ausman R.K., Slack N.H., Moore G.E., Noer R.J. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation // *Ann Surg*. – 1968. – Vol. 168, № 3. – P. 337–56.
4. Engell H.C. Cancer cells in the circulating blood; a clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation // *Acta Chir Scand Suppl*. – 1955. – Vol. 201. – P. 1–70.
5. Tormey D.C. Combined chemotherapy and surgery in breast cancer: a review // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 3. – P. 881–92.
6. Carbone P.P. Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 2. – P. 633–7.
7. Ravdin R.G., Lewison E.F., Slack N.H., Dao T.L., Gardner B., State D., Fisher B. Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma // *Surg Gynecol Obstet*. – 1970. – Vol. 131, № 6. – P. 1055–64.
8. Bonadonna G., Rossi A., Valagussa P., Banfi A., Veronesi U. The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. Updated analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39, № 6 Suppl. – P. 2904–15.
9. Tancini G., Bonadonna G., Valagussa P., Marchini S., Veronesi U. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles // *J Clin Oncol*. – 1983. – Vol. 1, № 1. – P. 2–10.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9472. – P. 1687–717.

11. Skipper H.E. The effects of chemotherapy on the kinetics of leukemic cell behavior // *Cancer Res.* – 1965. – Vol. 25, № 9. – P. 1544-50.
12. Steel G.G., Adams K., Barrett J.C. Analysis of the cell population kinetics of transplanted tumours of widely-differing growth rate // *Br J Cancer.* – 1966. – Vol. 20, № 4. – P. 784–800.
13. Burotto M., Wilkerson J., Stein W.D., Bates S.E., Fojo T. Adjuvant and neoadjuvant cancer therapies: A historical review and a rational approach to understand outcomes // *Semin Oncol.* – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 83–99.
14. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C., Hudis C., Winer E.P., Gradishar W.J., Davidson N.E., Martino S., Livingston R., Ingle J.N., Perez E.A., Carpenter J., Hurd D., Holland J.F., Smith B.L., Sartor C.I., Leung E.H., Abrams J., Schilsky R.L., Muss H.B., Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 8. – P. 1431-9.
15. French Adjuvant Study G. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 602-11.
16. Norton L., Simon R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules // *Cancer Treat Rep.* – 1977. – Vol. 61, № 7. – P. 1307-17.
17. Kirkwood J.M., Tarhini A., Sparano J.A., Patel P., Schiller J.H., Vergo M.T., Benson Iii A.B., Tawbi H. Comparative clinical benefits of systemic adjuvant therapy for paradigm solid tumors // *Cancer Treat Rev.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 27–43.
18. DeVita V.T., Jr. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer // *Cancer.* – 1983. – Vol. 51, № 7. – P. 1209-20.
19. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate // *Cancer Treat Rep.* – 1979. – Vol. 63, № 11–12. – P. 1727-33.
20. Engel J., Eckel R., Halfter K., Schubert-Fritschle G., Holzel D. Breast cancer: emerging principles of metastasis, adjuvant and neoadjuvant treatment from cancer registry data // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 149, № 2. – P. 721–735.
21. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis // *Cell.* – 2017. – Vol. 168, № 4. – P. 670–691.
22. Ullab I., Karthik G.M., Alkodsai A., Kjallquist U., Stalhammar G., Lovrot J., Martinez N.F., Lagergren J., Hautaniemi S., Hartman J., Bergh J. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes // *J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 128, № 4. – P. 1355–1370.
23. Hosseini H., Obradovic M.M.S., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., Nanduri L.K., Werno C., Ebrl C., Maneck M., Patwary N., Haunschild G., Guzvic M., Reimelt C., Grauwogl M., Eichner N., Weber F., Hartkopf A.D., Taran F.A., Brucker S.Y., Fehm T., Rack B., Buchholz S., Spang R., Meister G., Aguirre-Ghiso J.A., Klein C.A. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer // *Nature.* – 2016. – Vol. 540, № 7634. – P. 552–558.
24. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 // *Cancer Metastasis Rev.* – 1989. – Vol. 8, № 2. – P. 98–101.
25. Werner-Klein M., Grujovic A., Irlbeck C., Obradovic M., Hoffmann M., Koerker-Qu H., Lu X., Treitschke S., Kostler C., Botteron C., Weidele K., Werno C., Polzer B., Kirsch S., Guzvic M., Warfsmann J., Honarnejad K., Czyz Z., Feliciello G., Blochberger I., Grunewald S., Schneider E., Haunschild G., Patwary N., Guetter S., Huber S., Rack B., Harbeck N., Buchholz S., Rummele P., Heine N., Rose-John S., Klein C.A. Interleukin-6 trans-signaling is a candidate mechanism to drive progression of human DCCs during clinical latency // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4977.
26. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field // *Nat Rev Cancer.* – 2014. – Vol. 14, № 9. – P. 611-22.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 10001. – P. 1353–1361.

References

1. Klein C.A. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nature reviews Cancer.* 2020; 20(11): 681-94. Doi: 10.1038/s41568-020-00300-6.
2. Shapiro D.M., Fugmann R.A. A role for chemotherapy as an adjunct to surgery. *Cancer research.* 1957; 17(11): 1098-101.
3. Fisher B., Ravdin R.G., Ausman R.K., Slack N.H., Moore G.E., Noer R.J. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Annals of surgery.* 1968; 168(3): 337-56. Doi: 10.1097/0000658-196809000-00004.
4. Engell H.C. Cancer cells in the circulating blood; a clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum.* 1955; 201: 1-70.
5. Tormey D.C. Combined chemotherapy and surgery in breast cancer: a review. *Cancer.* 1975; 36(3): 881-92. Doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<881::aid-cnrcr2820360309>3.0.co;2-b.

6. Carbone P.P. Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer. *Cancer*. 1975; 36(2): 633-7. Doi: 10.1002/1097-0142(197508)36:2+<633::aid-cncr2820360804>3.0.co;2-9.
7. Ravdin R.G., Lewison E.F., Slack N.H., Dao T.L., Gardner B., State D., et al. Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1970; 131(6): 1055-64.
8. Bonadonna G., Rossi A., Valagussa P., Banfi A., Veronesi U. The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. Updated analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance. *Cancer*. 1977; 39(6 Suppl): 2904-15. Doi: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2904::aid-cncr2820390677>3.0.co;2-8.
9. Tancini G., Bonadonna G., Valagussa P., Marchini S., Veronesi U. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983; 1(1): 2-10. Doi: 10.1200/JCO.1983.1.1.2.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472): 1687-717. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
11. Skipper H.E. The effects of chemotherapy on the kinetics of leukemic cell behavior. *Cancer research*. 1965; 25(9): 1544-50.
12. Steel G.G., Adams K., Barrett J.C. Analysis of the cell population kinetics of transplanted tumours of widely-differing growth rate. *British journal of cancer*. 1966; 20(4): 784-800. Doi: 10.1038/bjc.1966.90.
13. Burotto M., Wilkerson J., Stein W.D., Bates S.E., Fojo T. Adjuvant and neoadjuvant cancer therapies: A historical review and a rational approach to understand outcomes. *Seminars in oncology*. 2019; 46(1): 83-99. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.01.002.
14. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C., Hudis C., Winer E.P., Gradishar W.J., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(8): 1431-9. Doi: 10.1200/JCO.2003.09.081.
15. French Adjuvant Study G. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(3): 602-11. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.602.
16. Norton L., Simon R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer treatment reports*. 1977; 61(7): 1307-17.
17. Kirkwood J.M., Tarhini A., Sparano J.A., Patel P., Schiller J.H., Vergo M.T., et al. Comparative clinical benefits of systemic adjuvant therapy for paradigm solid tumors. *Cancer treatment reviews*. 2013; 39(1): 27-43. Doi: 10.1016/j.ctrv.2012.03.007.
18. DeVita V.T., Jr. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer*. 1983; 51(7): 1209-20. Doi: 10.1002/1097-0142(19830401)51:7<1209::aid-cncr2820510707>3.0.co;2-j.
19. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer treatment reports*. 1979; 63(11-12): 1727-33.
20. Engel J., Eckel R., Halfter K., Schubert-Fritschle G., Holzel D. Breast cancer: emerging principles of metastasis, adjuvant and neoadjuvant treatment from cancer registry data. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2023; 149(2): 721-35. Doi: 10.1007/s00432-022-04369-4.
21. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017; 168(4): 670-91. Doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
22. Ullah I., Karthik G.M., Alkodsai A., Kjallquist U., Stalhammar G., Lovrot J., et al. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. *The Journal of clinical investigation*. 2018; 128(4): 1355-70. Doi: 10.1172/JCI96149.
23. Hosseini H., Obradovic M.M.S., Hoffmann M., Harper K.L., Sosa M.S., Werner-Klein M., et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature*. 2016; 540(7634): 552-8. Doi: 10.1038/nature20785.
24. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer metastasis reviews*. 1989; 8(2): 98-101.
25. Werner-Klein M., Grujovic A., Irlbeck C., Obradovic M., Hoffmann M., Koerker-Qu H., et al. Interleukin-6 trans-signaling is a candidate mechanism to drive progression of human DCCs during clinical latency. *Nature communications*. 2020; 11(1): 4977. Doi: 10.1038/s41467-020-18701-4.
26. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nature reviews Cancer*. 2014; 14(9): 611-22. Doi: 10.1038/nrc3793.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015; 386(10001): 1353-61. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4.