

Неoadъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ², А.Г. МАНИХАС³, Г.А. ДАШЯН¹,
В.Г. ИВАНОВ¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА¹, Р.М. ПАЛТУЕВ¹

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Относительно недавно неoadъювантная эндокринотерапия стала рассматриваться как привлекательная альтернатива химиотерапевтическому лечению у постменопаузальных пациенток с крупными или неоперабельными ЭР-положительными опухолями. И хотя на сегодняшний день не было проведено крупных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты только хирургического лечения и неoadъювантной эндокринотерапии с последующим хирургическим вмешательством, ряд исследований ингибиторов ароматазы (ИА) продемонстрировал обнадеживающие результаты. В нескольких крупных исследованиях проводилось сравнение различных ингибиторов ароматазы и тамоксифена. Одним из основных конечных результатов, по которым проводилась оценка эффективности лечения, являлась частота выполнения органосохраняющего лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная эндокринотерапия, постменопаузальный период.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неoadъювантной терапии, ограничены, но имеющиеся результаты являются весьма обнадеживающими. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неoadъювантной гормональной терапии, пожилого возраста. Однако исследования показывают, что, при предоставлении выбора, больные старшей возрастной категории выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые пациентки.

Неoadъювантная эндокринотерапия также является превосходным вариантом лечения для пожилых больных с ЭР-положительными опухолями, в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства в качестве первого этапа из-за выраженной сопутствующей патологии. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможной резекцию под местной анестезией, а для избранных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни лечение при помощи эндокринотерапии может обеспечить кон-

троль над течением заболевания.

В течение многих лет первичное системное (неoadъювантное) лечение, предшествующее местному лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. Химиотерапия являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неoadъювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ЭР-положительными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях являлась частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ЭР и/или ПР) - мишень для эндокринотерапии. Предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ЭР и/или ПР. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксан-содержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после проведения неoadъювантной химиотерапии значительно выше среди больных с

ЭР-негативными, ПР-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [Colleoni, 2011]. В исследовании ECTOI полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неоадьювантной химиотерапии наблюдался у 42% больных с ЭР-негативными опухолями по сравнению с 12% в группе ЭР-позитивных больных [Gianni et al., 2010]. В исследовании NSABP B-27 у больных с ЭР-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных с ЭР-позитивными опухолями как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неоадьювантной эндокринотерапии и неоадьювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неоадьювантные эндокрино- и химиотерапию (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2011, 2012; Semiglazov et al, 2004, 2007).

Представленное исследование является открытым рандомизированным исследованием фазы 2в, направленным на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (экземестаном или анастрозолом) и химиотерапии (доксорубицин и паклитаксел, каждые 3 недели, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ЭР-позитивным РМЖ. 239 больных ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) рандомизировались на получение неоадьювантной эндокринотерапии (ЭТ) (анастразол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день в течение 3 месяцев, 121 больная) или химиотерапии (ХТ) (доксорубицин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м², 4 цикла с перерывом в 3 недели, 118 больных). На момент включения боль-

ным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию. После выполнения органосохраняющей операции всем пациентам проводилась лучевая терапия (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 5-6 лет.

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности неоадьювантной терапии у больных РМЖ (Semiglazov et al., 2007). Частота ответа (ЧО = ЧР (PR) + ПР (CR)) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5%) и в группе химиотерапии (63,6%; $p > 0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших экземестан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция в отношении более высокой частоты ответа на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ЭР (значение Allred ≥ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43% против 24%; $p = 0,054$; табл.1).

После завершения неоадьювантного лечения среди всех больных, включенных в исследование, у 31 больной (13%) не представлялось возможным выполнить хирургическое вмешательство: у 12,3 % получавших эндокринотерапию и 13,5% больных, получавших химиотерапию. 22 больные не подверглись хирургическому лечению в связи с прогрессией заболевания. У них было произведено переключение схемы лечения: больные, изначально получавшие эндокринотерапию, были переведены на химиотерапию, а больные, изначально получавшие химиотерапию, были переведены на эндокринотерапию. Прогрессирование наблюдалось у 9% больных, получавших эндокринотерапию, и у 9% больных, получавших химиотерапию ($p > 0,5$). Стабилизация наблюдалась у 21% больных, получавших эндокринотерапию, и у 26% больных, получавших химиотерапию.

Таблица 1. Общая частота объективного ответа на лечение среди больных РМЖ с высокой экспрессией ЭР*

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n = 70)	Химиотерапия (n = 63)	Значение p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по данным маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

Высокий уровень ЭР определяется как значение Allread ≥ 6 или ≥ 120 фмоль/г.

Анализ частоты выполнения органосохраняющих операций в соответствии с характеристиками больных до начала лечения продемонстрировал незначительную тенденцию в повышении частоты выполнения органосохраняющих операций у больных с клинической стадией T2, ЭР+, ПР+ 70 лет и старше ($p = 0,054 - 0,088$) после проведения неoadъювантной эндокринотерапии. Частота выполнения органосохраняющих операций у больных с частичным ответом на лечение, получавших неoadъювантную эндокринотерапию, оценивалась отдельно. Не было отмечено значимой разницы между эндокринотерапией и химиотерапией в отношении частоты местнорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2% и 7,6%; $p = 0,99$; 14,8% и 15,2%; $p = 0,83$ соответственно). Не выявлено значимой разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118 больными, получавшими химиотерапию: 71,0% и 67,7% ($p > 0,5$). После 5-6 лет наблюдения были сформированы данные о 35 «событиях» в группе больных, получавших эндокринотерапию (24 из 66, подвергшихся мастэктомии, и 11 из 55, подвергшихся органосохраняющей операции). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 63,6% после мастэктомии и 72,6% после органосохраняющей операции ($p = 0,076$). Побочные явления лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе больных, получающих эндокринотерапию. У шести больных, получающих химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приведшая к прерыванию лечения. Случаев смерти не было.

Наше исследование показало, что эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) дает такую же частоту объективного ответа на лечение, частоту выполнения органосохраняющих операций, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, как и химиотерапия у постменопаузальных больных с ЭР-положительными опухолями. Нежелательные явления чаще наблюдались у больных, получавших химиотерапию. Эндокринотерапия хорошо переносилась больными. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы является разумной альтернативой предоперационной химиотерапии у постменопаузальных женщин с ЭР-положительными опухолями, в особенности у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Сейчас уже нельзя считать рак молочной железы (РМЖ) как единообразное заболевание.

Биологические подтипы РМЖ могут быть надёжно определены при генетическом тестировании (Parker, 2009; Perou, 2000; Prat, 2011) или иммуногистохимическим методом, приближающимся по точности к генетической классификации. Эти биологические подтипы РМЖ характеризуются эпидемиологическими факторами риска (Millikan, 2008; Phipps, 2011), отличаются «естественной историей» (клиническим течением) [Liedtke, 2008] и различным ответом на системную и локальную терапию (Aebi, 2011; Albain, 2010; Nguyen, 2008; Tang, 2011; Wo, 2010). Эти отличия означают, что клиницисты, осуществляющие лечение РМЖ, должны учитывать различные подтипы, оценивая должным образом принадлежность опухоли к конкретному подтипу (Goldhirsch, 2009).

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов РМЖ. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Cheang (2009) предложил упрощённую гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2 - позитивный, трижды негативный), определяемые по клинико-патоморфологическим критериям похожи, но не тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу. Этот подход определения опухолевых подтипов основан на иммуногистохимическом определении рецепторов эстрогенов и прогестерона, сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При этом ясно, что сама клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения её индивидуальных компонентов. Опубликованы указания ASCO/CAP по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона (Hammond, 2011) и детекции позитивности HER2 (Wolff, 2007).

Фактически среди опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогенов/прогестерона (условно гормонозависимых), существует три подтипа РМЖ: люминальный А (РЭ+/ПР+, Ki67 < 14%), люминальный В (РЭ+/ПР+, HER2 – негативный, Ki67 > 14%), люминальный В (РЭ+/ПР+ и HER2 +).

В проведённых клинических испытаниях неoadъювантной эндокринотерапии не ставилась задача сравнить её эффективность в зависимости от биологического подтипа, поскольку само представление о них возникло позже. Вместе с тем уже имеются немногочисленные испытания

неoadъювантной терапии при коэкспрессии рецепторов эстрогенов и HER2 (т.е. люминальный В РМЖ).

Однако коэкспрессия гормональных рецепторов (РЭ/ПР) и HER2 наблюдается не очень часто при РМЖ; всё же приблизительно половина сверхэкспрессирующих HER2 опухолей также коэкспрессируют гормональные рецепторы. Как эти опухоли ведут себя и, что более важно, как они отвечают на различные виды терапии, остаётся вопросом, на который пока нет исчерпывающего ответа. Хотя гормонально - рецепторная позитивность (ЭР+ и/или ПР+) предсказывает эффективность эндокринотерапии, все же экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия HER2 ответственна за явную резистентность к гормонотерапии даже при наличии в опухоли гормональных рецепторов (Baselga, 2009). В дополнение к этому, следует отметить, что повышенная экспрессия HER2 является независимым неблагоприятным прогностическим фактором безотносительно гормонально- рецепторного статуса опухоли. Поэтому РЭ+/HER2+ опухоли могут быть слишком агрессивными, чтобы получить какую-то пользу от одной гормонотерапии. Эти наблюдения служат серьёзным основанием для исследования комбинированной анти-РЭ и анти-HER2 терапии при РЭ+/HER2+ опухолях молочной железы. Стратегии лечения, направленные на HER2, в доклинических моделях показали возможность преодоления резистентности к эндокринотерапии при РЭ+/HER+ опухолях (Prat, 2011). Хотя анти - HER2 терапия (трастузумаб, лапатиниб) в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения местно-распространённого и метастатического РМЖ, остаётся открытым вопрос, будет ли эффективной комбинация - анти-HER2 терапия + гормональная терапия. Если такая комбинация окажется полезной, это будет означать появление новых возможностей выбора вида лечения при РЭ-положительном/HER2- положительном РМЖ.

Только в двух исследованиях, включая наше, имеются проспективные и определённые доказательства того, что HER2-позитивные опухоли действительно менее чувствительны к гормонотерапии. Это особенно очевидно в исследовании Johnston и соавт. (2009), в котором ответ (RR) на гормонотерапию в HER2 позитивной популяции (15%) составлял лишь половину того, который наблюдался во всей популяции больных, включая и HER-негативных больных (32%). Также эти исследования впервые продемонстрировали, что добавление любого из двух официально

разрешенных видов анти-HER2 терапии - как моноклонального антитела - трастузумаба, так и ингибитора тирозин-киназы лапатиниба, к гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозолу или анастрозолу) приводит к существенному улучшению безрегрессивной выживаемости (PFS) и увеличению показателя ответа на лечение (RR) у больных с РЭ+ и HER2 - позитивными опухолями.

Нами было показано, что в схожей РЭ+/HER2(+) популяции комбинация летрозол + лапатиниб достоверно пролонгирует безрегрессивную выживаемость (PFS) по сравнению с одним летрозолом (среднее PFS 8.2 месяца против 3 месяцев, соответственно), отражая статистически достоверное сокращение (на 29%) риска прогрессирования заболевания. Кроме того, отмечено увеличение клинически благоприятного ответа (48% в группе «летрозол-лапатиниб» против 29% в группе «один летрозол») и тенденция к улучшению показателей общей выживаемости. Это исследование продемонстрировало, что при гормонозависимых (РЭ+) HER2 положительных опухолях комбинация «летрозол + лапатиниб» превосходит лечение одним ингибитором ароматазы.

Другая причина резистентности к эндокринотерапии связана с Akt сигнальным патогенетическим механизмом. Маммарная мишень рапамицина (mTOR) - киназа в PI3K/Akt сигнальном патогенетическом пути, интегрирует стимуляцию фактора роста с другими сигнальными путями, контролирующими клеточный рост и пролиферацию (Shaw и соавт, 2006).

При РМЖ PI3K/mTOR модулирует ответы на сигналы, передающиеся через рецепторы эстрогенов и через семейство человеческого эпидермального фактора роста (EGFR - HER2). Этот патогенетический путь важен в клинической чувствительности РМЖ к эндокринной терапии (Baselga, 2009). В эксперименте было показано, что клетки РМЖ с нарушенной регуляцией Akt - сигнального пути становятся резистентными к гормонотерапии, но чувствительность может быть восстановлена с помощью применения эверолимуса (everolimus) или других ингибиторов mTOR. Более того, на моделях эстроген-зависимого РМЖ субнаномолекулярные концентрации эверолимуса тормозили рост опухолевых клеток *in vitro*, и усиливали противоопухолевую активность ингибитора ароматазы - летрозола (Baselga et al., 2009).

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR+RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68% у пациентов

группы «эверолимус» и 59% в группе «плацебо» (таблица 2). При расчетах по одностороннему тесту (one - side, X^2 , $P=0.0616$; порог достоверности $P \leq 0.10$) полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13% больных группы «эверолимус» и 9% больных «плацебо»; частичные ответы (PR) отмечались у 55% пациентов в группе «эверолимус» и у 50% пациентов группы «плацебо».

Показатели объективного ответа, определяемые с помощью ультразвука, равнялись 58% и 47% в группе «эверолимус» и группе «плацебо» соответственно. Эти отличия также статистически были достоверными (односторонний тест - one-side, X^2 тест, $P=0,0352$). Эти УЗИ данные подтверждают клинические (пальпаторные) данные.

Таким образом, исследование показало, что комбинированное неoadъювантное лечение, включающее ингибитор mTOR - эверолимус и ингибитор ароматазы - летрозол, увеличивает частоту объективных ответов опухоли на лечение у большего числа больных, чем стандартное лечение одним летрозолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Панель экспертов 12 конференции St. Gallen (2011) считает, что выбор неoadъювантной системной терапии должен проводиться на таких же базисных критериях, что и выбор послеоперационного (адъювантного) лечения. Панель поддерживает «внедрение» анти-HER2 препара-

тов в неoadъювантную терапию больных с HER2-позитивным заболеванием, но не поддерживает двойную анти-HER2 таргетную терапию в настоящее время. Панель не поддерживает назначение цитотоксической неoadъювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высоко-эндокриночувствительных опухолях.

Эксперты St. Gallen (2011) почти единогласно поддержали применение эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с высоко эндокриночувствительным заболеванием (люминальный А, люминальный В). Такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4-8 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю., Бессонов А.А., Семиглазов В.В. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. (Руководство). Аграф., 2012.-112 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. М., «МЕДпресс-информ», - 2011 -96 с.
3. Aebi S, Sun Z, Braun D et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with HR-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX. Ann Oncol 2011; - Vol. - 22, pp. 179-189.
4. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; - Vol. - 374: pp 2055-2063.
5. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor - positive breast cancer // J.Clin Oncol - 2009. -Vol.-27(6).-p. 2630-2637Ю
6. Colleoni M, Adjuvant therapies for special types of breast cancer (abstr. S240)// The Breast. – 2011. – Vol. 20 (suppl.1). – P.15
7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2 – positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2 – negative cohort // Lancet. – 2010. – Vol.375.- P.377-384.
8. Cheang MCU, 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: pp. 736-750.
9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the-Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009; - Vol. - 20: pp. 1319-1329.
10. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of

Таблица 2.

Общий ответ на лечение в клиническом испытании «Эверолимус + летрозол против одного летрозоло».

Ответ на лечение	Эверо-лимус + летрозол n = 32 %	Один летрозол n=30 %
Клинический (пальпация) Полный ответ (CR)	13	9
Частичный ответ (PR)	55	50
Не было изменений (стабилизация)	24,6	29,5
Прогрессирование	4,3	9,8
Не оценен	2,9	1,5
Общий объективный ответ (CR+PR)	68	59

$p = 0,0616$

American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011.-Vol.-29. pp. 1152-1162

11. at <http://ico.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.35.2245>.

12. Johnston J. How to treat ER – positive HER2 – positive breast cancer. *J Clin Oncol.*, 2009 – vol.27.- p.5529-5538.

13. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; - Vol. - 26: pp. 1275-1281.

14. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; - Vol. - 109: pp. 123-139.

15. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; - Vol. - 26: pp.2373-2378.

16. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; - Vol. - 27: pp.1160- 1167.

17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; - Vol. - 406: pp. 747-752.

18. Phipps AI, Buist DS, Malone KE et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011; - Vol. - 22: pp.399-405.

19. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011 - Vol. -;5: pp. 5-23.

20. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - vol. 22. - p. 519.

21. Semiglazov V.F., Semigiazov V.V., Dashyan G. et al. Randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // *Cancer.* - 2007. - vol. 110 - p. 244 -254.

22. Tang G, Shak S, Paik S et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21- gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; - Vol. - 320: pp. 1112-1120.

23. Wo JY, Taghian AG, Nguyen PL et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; - Vol. - 77: pp. 188-196.