

Результаты комплексного лечения пациенток с использованием доцетаксела в схеме адъювантной химиотерапии при резектабельном раке молочной железы

Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

Контакты: Татьяна Игоревна Дешкина rew9@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин во всем мире. Несмотря на достигнутые успехи в лечении этой патологии, сохраняется еще целый ряд нерешенных вопросов, в том числе связанных с прогрессированием заболевания после радикальных хирургических вмешательств. Одной из актуальных задач сегодняшнего дня является определение адекватного объема адъювантного лечения с учетом биологических особенностей опухоли. В нашем исследовании проведен сравнительный анализ эффективности двух режимов адъювантной химиотерапии (АТ и FAC) у больных с первично-операбельным РМЖ в зависимости от иммуногистохимического подтипа опухоли (люминальный В, люминальный HER, HER-2-положительный и тройной негативный) и распространенности заболевания (N0, N1 и N2–3).

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, иммуногистохимические подтипы, доцетаксел

Results of combination treatment using docetaxel in an adjuvant chemotherapy regimen for resectable breast cancer

L.V. Bolotina, T.I. Deshkina

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia

Breast cancer (BC) dominates in the structure of cancer morbidity and mortality in women worldwide. Despite the advances made in the treatment of this pathology, there is still a variety of unsolved problems, including those associated with disease progression after radical surgical interventions. One of the urgent current tasks is to estimate the adequate volume of adjuvant treatment with regard to the biological features of a tumor. Our investigation comparatively analyzed the efficiency of two adjuvant chemotherapy regimens (AT and FAC) in patients with primary operable BC in relation to the immunohistochemical tumor subtype (luminal B, luminal HER, HER-2-positive and triple-negative) and the extent of the disease (N0, N1 and N2–3).

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, immunohistochemical subtypes, docetaxel

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин во всем мире. В США в 2010 г. данные показатели составили соответственно 126,02 и 21,92 случая на 100 тыс. женского населения. В последние годы в этой стране отмечается устойчивая тенденция по снижению заболеваемости и смертности от РМЖ, что в первую очередь связано с совершенствованием методов диагностики и лечения, однако данные показатели по-прежнему сохраняются на высоком уровне, чем и обуславливают социальную значимость заболевания [1].

В России в 2011 г. число впервые выявленных случаев РМЖ достигло 57 534, умерло от данного заболевания 23 320 женщин. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составили соответственно 45,24 и 16,45 на 100 тыс. населения. При этом, в отличие от США, отмечается неуклонный прирост заболеваемости. За последние 10 лет он составил около 27 % [2].

Учитывая визуальную локализацию опухоли, совершенствование диагностических методов исследования, рост онкологической настороженности населения, число ранних стадий РМЖ в России на момент диагностики превышает 60 %, при этом процент впервые выявленных генерализованных больных относительно невелик (11,5 %) [2].

В последние десятилетия комплексный подход стал стандартом лечения РМЖ даже у пациенток с локализованным процессом, особенно при выполнении органосохраняющих операций. При соблюдении такого подхода 5-летняя безрецидивная выживаемость при I–III стадиях РМЖ колеблется в пределах 67–96 % [3].

Однако в свете последней интенсивно развивающейся молекулярной классификации РМЖ, согласно которой выделяют 4 основных подтипа опухоли (люминальные типы А и В, HER-2- и базальноподобный тип) [4], маркерами которых с определенной степенью допущения являются иммуногистохимические данные экспрессии гормональных рецепторов, индекса про-

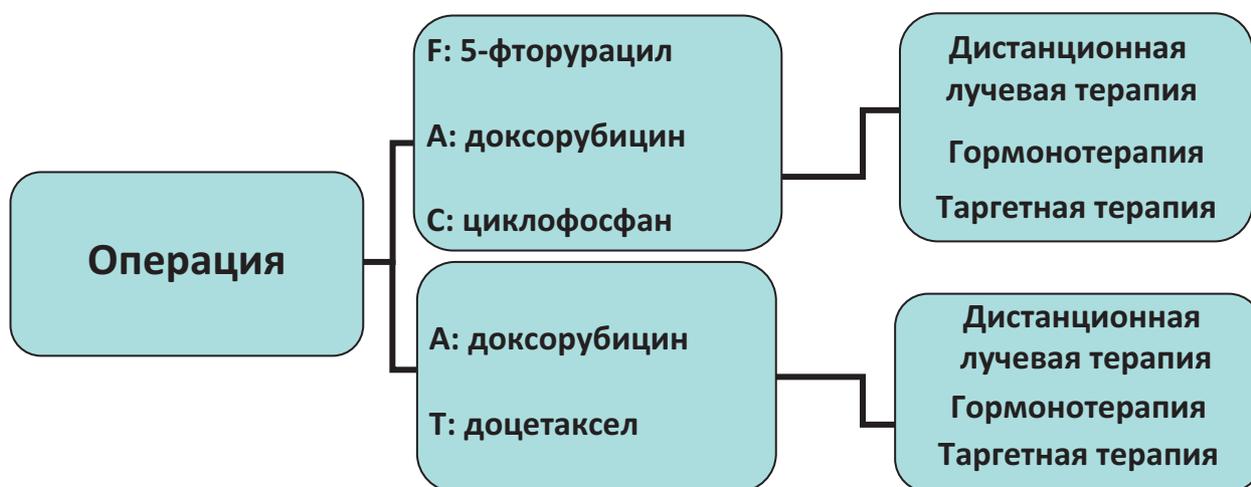


Рис. 1. Дизайн исследования

лиферации Ki-67 и рецептора фактора роста HER-2/neu [5], проводятся попытки выделения особой, прогностически неблагоприятной подгруппы больных, характеризующейся высоким риском ранней генерализации и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Исследования последних лет с применением достижений молекулярной биологии позволили установить тесную взаимосвязь между экспрессией большой группы генов и особенностями клинического течения РМЖ.

Так, согласно эпидемиологическим данным, полученным в исследовании L. Carey, общая 10-летняя выживаемость пациенток с N0-стадией заболевания без неблагоприятных факторов прогноза колеблется в пределах 84–87 % и резко снижается до 52 % при отсутствии экспрессии гормональных рецепторов и/или гиперэкспрессии HER-2/neu [6]. В исследовании R. Dent отмечено, что среди пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли частота летальных исходов после лечения раннего РМЖ была выше (42,2 % против 28 %), а время до смерти – меньше (4,2 года против 6 лет), при этом чаще (33,9 % против 20,4 %) и быстрее (2,6 года против 5 лет) появлялись отдаленные метастазы [7]. В объединенной работе российских авторов (И.В. Колядина и соавт.) при анализе результатов лечения более 900 больных с I стадией РМЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость при люминальном типе А составила 90 %, люминальном типе В – 67 %, тройном негативном – 85 % и типе HER-2 – 65 % [8]. В соответствии с данными М.Р. Личиницера, наличие гиперэкспрессии HER-2/neu ассоциируется со снижением 5-летней выживаемости с 96 до 41 % в случае отсутствия поражения лимфоколлектора и с 75 до 21,5 % – при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) [9]. При анализе отдаленных результатов лечения пациенток после органосохранных операций Д.Д. Пак отмечает, что повышенная частота

местных рецидивов характерна для больных с HER-2+ и тройным негативным подтипом опухолей [10], что не позволяет считать подобные результаты лечения удовлетворительными для ранних стадий заболевания среди в основном молодой категории больных.

Цель исследования – улучшить отдаленные результаты лечения пациенток с резектабельным РМЖ I–III стадий за счет оптимизации адъювантной химиотерапии (АХТ) с учетом биологии опухоли, основанной на изучении роли таксансодержащих режимов.

Дизайн исследования и характеристика пациентов

В основу работы положен анализ результатов комплексного лечения пациенток с резектабельными формами РМЖ I–III стадий pT1–3N0–3M0 ($n = 247$), за исключением отечной формы (7-й пересмотр классификации TNM) за период с 2005 по 2012 г. (ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России).

Дизайн исследования представлен следующим образом (рис. 1): на первом этапе комплексного лечения всем больным выполнялся один из вариантов оперативного вмешательства (радикальная мастэктомия по Маддену, радикальные подкожная мастэктомия или резекция молочной железы). Далее после получения планового морфологического заключения и данных иммуногистохимии, в соответствии с которыми пациентки распределялись на 4 основных молекулярных подтипа РМЖ (люминальный В, люминальный HER, HER-2-тип и тройной негативный), в сроки от 2 до 8 нед начиналось проведение АХТ. В исследуемой группе проводилось 6 курсов таксансодержащей химиотерапии (ХТ) (по схеме АТ: доксорубицин 50 мг/м² и доцетаксел 75 мг/м²), в контрольной группе (группа исторического контроля) – использовалась бестаксановая комбинация (6 курсов по схеме FAC: доксорубицин 50 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м²). После окончания АХТ в срок от 2 до 4 нед

Таблица 1. Основные характеристики пациенток, включенных в исследование

Характеристики		1-я группа	2-я группа
Возраст (годы)	Разброс	29–65	25–71
	Медиана	45	52
Менструальный статус	Пременопауза	102 (85 %)	89 (70 %)
	Постменопауза	17 (15 %)	39 (30 %)
Медиана опухолевого узла (см)		2,5	2,5
Количество пораженных ЛУ	Нет	51 (43 %)	52 (41 %)
	1–3	31 (26 %)	35 (27 %)
	4 и более	37 (31 %)	41 (32 %)
Иммуногистохимический подтип	Люминальный А	7 (5 %)	4 (3 %)
	Люминальный В	27 (23 %)	21 (16 %)
	Люминальный HER	11 (10 %)	11 (9 %)
	HER-2	19 (16 %)	33 (26 %)
	Тройной негативный	55 (46 %)	59 (46 %)
Лучевая терапия		91 (76,5 %)	88 (69 %)
Гормонотерапия		45 (37,8 %)	37 (29 %)
Таргетная терапия (% пациенток с гиперэкспрессией HER-2/неу)		20 (66,7 %)	26 (59,1 %)

при наличии соответствующих показаний проводилась дистанционная лучевая терапия с последующей гормонотерапией и/или таргетной терапией Герцептином.

Следует сразу уточнить, что лечение пациенток с местнораспространенным опухолевым процессом (N2–3), который был диагностирован на дооперационном этапе, начиналось с проведения неоадьювантной ХТ. В нашу работу вошли лишь больные, у которых данный объем поражения регионарных ЛУ был выявлен после планового патоморфологического исследования.

В зависимости от режима проводимой АХТ все клинические наблюдения, включенные в работу, разделены на 2 группы:

- 1) 119 пациенток (48 %), которым в послеоперационном периоде проводилось 6 курсов АХТ по схеме АТ;
- 2) 128 больных (52 %) (исторический контроль), которым в послеоперационном периоде проводилось 6 курсов ХТ по схеме FAC.

Основные характеристики пациенток, включенных в исследование, приведены в табл. 1, из которой можно сделать вывод, что обе группы хорошо сбалансированы и сопоставимы по всем основным показателям.

Результаты исследования

В общей сложности проведено 1413 курсов ХТ пациенткам из двух групп ($n = 247$) (1-я группа – $n = 119$,

2-я группа – $n = 128$). Больные, завершившие весь объем лекарственного лечения, в 1-й группе составили 84 %, во 2-й группе – 76,5 % (табл. 2).

Таблица 2. Процент завершенных курсов ХТ в исследуемых группах

Число курсов ХТ	1-я группа	2-я группа
1	119 (100 %)	128 (100 %)
2	119 (100 %)	128 (100 %)
3	119 (100 %)	128 (100 %)
4	119 (100 %)	128 (100 %)
5	115 (97 %)	112 (87,5 %)
6	100 (84 %)	98 (76,5 %)

Период наблюдения отсчитывался с момента включения пациентки в исследование, т. е. времени начала первого курса АХТ, до прогрессирования заболевания или достижения порога в 36 мес (в зависимости от того, какое событие наступит быстрее). В качестве основной конечной точки исследования оценивалась 3-летняя безрецидивная выживаемость, которая выбрана нами на основании данных о том, что для пациенток с неблагоприятными иммуногистохимическими подтипами, в отличие от люминальной

Таблица 3. Локализация метастазов в зависимости от иммуногистохимических подтипов

Локализация метастаза	Люминальный В	Люминальный HER	HER-2-тип	Тройной негативный
Локорегионарный рецидив	3	—	5	12
Лимфангоит кожи	—	—	3	—
Кости	13	1	9	12
Легкие	1	—	4	19
Плеврит	—	1	2	4
Перикардит	—	—	1	1
Печень	4	—	8	5
Головной мозг	—	1	—	8
Яичники	—	—	1	3

А группы, характерны именно ранние рецидивы заболевания, основная волна которых приходится на первые 3 года после окончания лечения. Под рецидивом заболевания мы подразумеваем не только локорегионарное прогрессирование, но и появление отдаленных метастазов.

После прогрессирования заболевания и выработки дальнейшей тактики лечения пациентки выбывали из-под нашего наблюдения. В исследовании мы не оценивали показатели общей выживаемости по нескольким причинам. Во-первых, длительность безрецидивного периода является главным показателем, определяющим основную продолжительность жизни больных, которая исчисляется в данной ситуации годами, в противоположность тем месяцам жизни, за которые пойдет борьба в случае генерализации заболевания. Во-вторых, дальнейшая судьба пациенток сильно зависит от того, какой вид лечения, его объем и качество они получают после наступления генерализации заболевания. Поскольку больше половины больных после появления отдаленных метастазов проходило лечение не в нашем центре, мы считаем некорректным сравнивать их последующие отдаленные результаты.

При анализе показателей выживаемости оказалось, что в 1-й группе прогрессирование заболевания развилось у 34 (28,6 %) из 119 пациенток в период от 7 до 34 мес. Основным типом прогрессирования заболевания стало появление отдаленных метастазов. Лишь у 7 больных отмечено возникновение локорегионарного рецидива, у 3 из которых он сочетался с одновременным появлением очагов в других органах и системах. Двумя наиболее частыми зонами метастазирования у пациенток из 1-й группы стали костная система (13 человек) и легкие (10 человек). Сочетанное поражение нескольких органов и систем в общей сложности выявлено у 14 (11,8 %) пациенток. Частота прогрессирования заболевания закономерно увеличивалась с ро-

стом изначальной распространенности опухолевого процесса. У пациенток с N2–3 также оказалась более высокой частота локорегионарного рецидива, который не был диагностирован на дооперационном этапе, следствием чего стало высокое число органосохранных и одномоментных реконструктивных операций в этой группе больных (радикальные резекции и подкожные мастэктомии с пластикой фрагмента широчайшей мышцы спины и силиконовым эндопротезом у пациенток с III стадией заболевания составили 46 %).

Во 2-й группе зарегистрировано 55 (43 %) случаев прогрессирования заболевания в сроки наблюдения от 4 до 34 мес. У 16 больных выявлен локорегионарный рецидив, который в большинстве случаев диагностировался либо одновременно с отдаленными метастазами, либо они возникали в течение ближайшего года после его развития. Основными зонами метастазирования в данной группе стали кости (23 человека), легкие (16 человек) и печень (10 человек). У 16 (12,5 %) пациенток отмечалось сочетанное поражение нескольких органов и систем. Низкий процент метастазов в головной мозг (5 пациенток), вероятнее всего, связан с тем, что магнитно-резонансная томография не входит в стандарт обследования данной категории больных и выполняется только по показаниям при наличии неврологической симптоматики.

Хорошо известен тот факт, что характер прогрессирования заболевания коррелирует с иммуногистохимическим подтипом опухоли. В нашем исследовании мы также провели соответствующий анализ, результаты которого отображены в табл. 3, из которой видно, что в случае люминальной подгруппы подавляющее большинство фактов прогрессирования заболевания связано с появлением метастазов в костях. При анализе HER-2-подтипа одинаково часто встречались метастазы в костях и печени. В ситуации с тройным негативным фенотипом

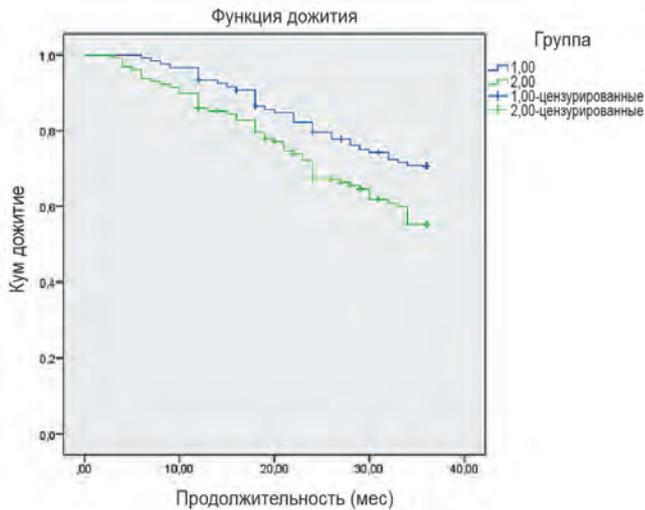


Рис. 2. Кривая дожития больных 1-й и 2-й групп

на первом месте оказались метастазы в легких и костях. Процент метастазов в головном мозге был сравнительно невелик, вероятнее всего, по причинам, указанным выше. Однако среди всех случаев поражения центральной нервной системы основной массив приходится именно на тройной негативный подтип опухоли.

Таким образом, суммируя вышеперечисленные данные, оказалось, что абсолютный риск прогрессирования заболевания был на треть выше во 2-й группе больных (43 против 28,6 %, отношение рисков $HR = 0,66$), напрямую коррелировал с распространенностью опухолевого процесса, а характер прогрессирования определялся иммуногистохимическим подтипом опухоли.

Для анализа данных по выживаемости в нашей работе использован метод Каплана–Майера и логранговый критерий, определяющий достоверность различий в двух группах. На основании полученных результатов построены кривые дожития больных из обеих групп и рассчитаны показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (рис. 2).

На представленном графике мы видим, что лучшие отдаленные результаты лечения характерны для больных из 1-й группы, которым проводилась АХТ с включением препарата доцетаксел. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в этой группе составила 70,7 % (95 % ДИ 62,5–78,9) по сравнению со второй группой – 55,2 % (95 % ДИ 46,2–64,2) ($p = 0,014$). Среднее время до прогрессирования 31,4 мес (95 % ДИ 29,9–32,9) и 28,6 мес (95 % ДИ 26,7–30,4) соответственно. Медиана времени до прогрессирования не достигнута.

Также для решения поставленной в нашем исследовании задачи и разработки алгоритма по выбору схемы АХТ мы предприняли попытку анализа функ-

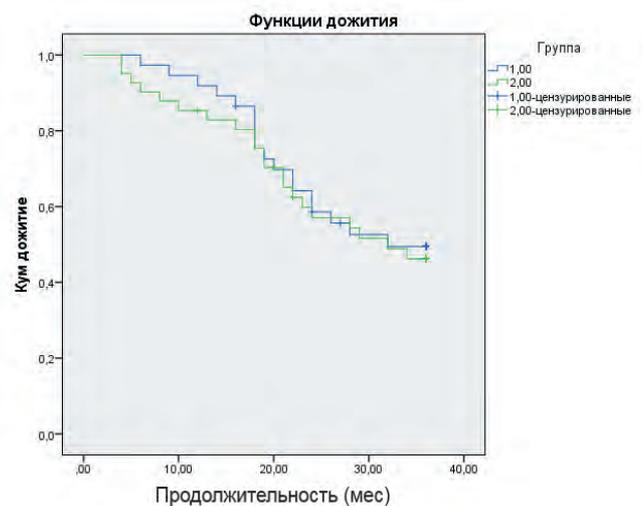
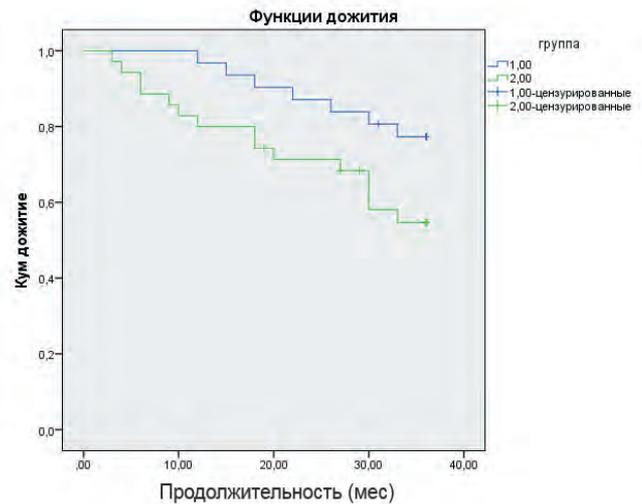
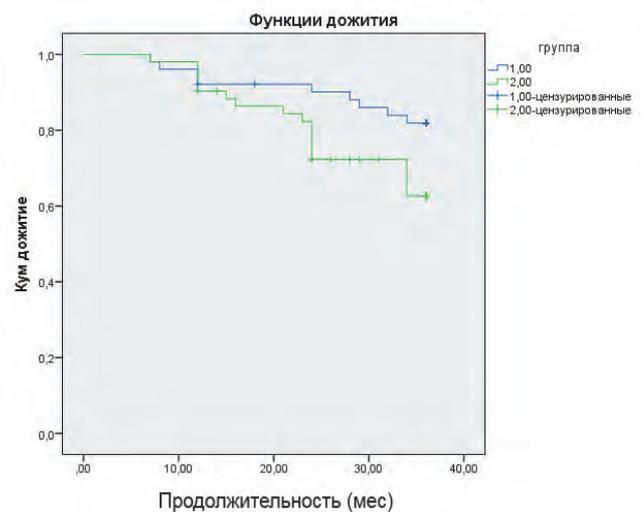


Рис. 3. Кривая дожития больных в двух группах при N0, N1 и N2–3

ции выживаемости по подгруппам в зависимости от распространенности опухолевого процесса и иммуногистохимического подтипа опухоли, в результате

Таблица 4. Абсолютный риск прогрессирования заболевания в зависимости от иммуногистохимических подтипов в двух группах

Имуногистохимический подтип	1-я группа	2-я группа
Люминальный В	26 %	38,1 %
Люминальный HER	18 %	9,1 %
HER-2-тип	36,8 %	36,4 %
Тройной негативный	30,9 %	50,8 %

чего получены следующие данные (рис. 3): в случае распространенности опухолевого процесса, соответствующей символу N0 по TNM-классификации, 3-летняя безрецидивная выживаемость для 1-й группы составила 81,9 % (95 % ДИ 71,1–92,7), для 2-й группы – 62,7 % (95 % ДИ 48,8–76,6) ($p = 0,04$). Среднее время до прогрессирования заболевания в 1-й группе составило 33,3 мес (95 % ДИ 31,3–35,3), во 2-й группе – 30,8 мес (95 % ДИ 28,5–33,1). Медиана времени до прогрессирования не достигнута.

При поражении 1–3 ЛУ (N1) 3-летняя безрецидивная выживаемость в обеих группах колебалась в пределах от 77,3 % (95 % ДИ 62,4–92,2) до 54,7 % (95 % ДИ 37,5–71,9) ($p = 0,049$). Среднее время до прогрессирования заболевания составило 32,9 мес (95 % ДИ 30,5–35,3) для пациенток из 1-й группы и 27,7 мес (95 % ДИ 23,9–31,6) – для больных из 2-й группы.

В случае N2–3 на представленном графике видно, что после 18 мес наблюдения кривые выживаемости сходятся, что говорит об отсутствии разницы в показателях в двух группах лечения. Для пациенток из 1-й группы 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 49,5 % (95 % ДИ 33,0–66,0), для пациенток из 2-й группы – 46,2 % (95 % ДИ 30,3–62,1) ($p = 0,733$). Среднее время и медиана до прогрессирования также не отличались (27,6 против 26,4 мес и 32 против 32 мес соответственно).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от иммуногистохимического подтипа опухоли получены следующие результаты: в общей сложности в 1-й группе прогрессирование наступило у 7 из 27 пациенток с люминальным типом В, у 2 из 11 – с люминальным HER, у 7 из 19 – с HER-2-типом и у 17 из 55 при тройном негативном подтипе опухоли.

Во 2-й группе у пациенток с люминальным типом В прогрессирование развилось в 8 из 21 случая, с люминальным HER – в 1 из 11, с HER-2-типом опухоли – в 12 из 33 и тройным негативным подтипом – в 30 из 59 случаев. Изложенные выше данные объединены в табл. 4, из которой следует, что в случае люминального В и тройного негативного подтипа опухоли проведение АХТ по схеме АТ (1-я группа) сопровождалось снижением риска прогрессирования заболевания

на 12,1 и 19,9 % соответственно. У больных с гиперэкспрессией HER-2/neu данной закономерности не наблюдалось.

Заключение

Проведенное нами исследование достоверно свидетельствует о том, что включение доцетаксела в схему АХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения пациенток с резектабельным РМЖ, относящимся к неблагоприятным иммуногистохимическим подтипам, что выражается увеличением показателей 3-летней безрецидивной выживаемости с 55,2 до 70,7 % ($p = 0,014$).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от распространенности опухолевого процесса нами установлено, что описанная выше закономерность характерна только для ранних форм РМЖ (N0–1), но не для N2–3, при котором 3-летние показатели безрецидивной выживаемости не отличаются между исследуемой и контрольной группами (49,5 % против 46,2 %, $p = 0,733$).

Столь парадоксальные результаты, вероятнее всего, связаны с тем, что в случае массивного регионарного метастазирования среди пациенток с высоким пролиферативным потенциалом опухоли практически в большинстве наблюдений уже имеются отдаленные микрометастазы, не диагностированные на момент включения больных в исследование. Соответственно, результаты лечения этой категории пациенток нужно рассматривать в рамках генерализованного процесса, в случае которого хорошо известно, что комбинация антрациклинов и таксанов хоть и сопровождается выраженным ростом числа объективных ответов, однако далеко не во всех случаях приводит к увеличению времени до прогрессирования заболевания и улучшению показателей общей выживаемости. Более того, на сегодняшний день все больше исследователей склоняется к мнению о том, что достижение выраженного объективного ответа при лечении генерализованных пациентов не является основной задачей лечения. На первое место выходят длительный контроль над болезнью и борьба за качество жизни, сочетания которых возможно достичь лишь при последовательном переходе от одного препарата к другому, в результате чего существенно снижается риск развития серьезных токсических реакций и увеличивается количество потенциально существующих линий ХТ.

Полученные в нашем исследовании преимущества оказались справедливы лишь для пациенток с тройным негативным и люминальным В фенотипами опухоли. Однако при наличии гиперэкспрессии HER-2/neu различий в эффективности использованных режимов не наблюдалось. Объяснение данного явления, вероятно, связано с тем, что использование Герцептина

в адьювантном режиме уже вдвое снижает риск прогрессирования заболевания, тем самым нивелируя разницу в использованных режимах ХТ. С появлением трастузумаба впервые в онкологической практике удалось изменить вектор прогностической значимости опухолевого маркера – больные с HER-2-опухольями, ранее считавшиеся наиболее неблагоприятной подгруппой, теперь имеют относительно благополучный прогноз.

Другим объяснением для выявленной нами закономерности может являться повышенная эффективность доксорубина непосредственно в популяции пациенток, имеющих гиперэкспрессию HER-2/neu, что связано с механизмом действия этого препарата на молекулярном уровне. Известно, что одной из точек приложения антрациклинов является топоизомераза II-альфа (TOP2A) – сложноорганизованный фермент, управляющий топологическим состоянием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетке. Ген, кодирующий данный фермент, так же как и белки сигнального пути HER-2/neu, расположен в 17-й хромосоме. Так как ко-амплификация соседних участков ДНК является весьма закономерным явлением, гиперэкспрессия HER-2/neu в большинстве случаев

сопровождается повышенным содержанием TOP2A, которая, будучи мишенью для доксорубина, обеспечивает его высокую активность в данной группе больных. Однако, к нашему сожалению, существует проблема, связанная не только с одновременным, но и с последовательным использованием этих двух высокоактивных препаратов, – это риск развития клинически значимой кардиотоксичности, что обуславливает необходимость поиска не менее эффективных безантрациклиновых режимов ХТ, наиболее удачным из которых является двухкомпонентная таксановая комбинация ТС (доцетаксел + циклофосфан), используемая при ранних формах заболевания.

Характер прогрессирования заболевания пациенток в проведенной работе также определялся иммуногистохимическим подтипом опухоли. Чаще всего метастазы в костях возникали у пациенток из люминальной подгруппы, в легких и головном мозге – у больных с тройным негативным фенотипом, а метастазы в печени оказались наиболее характерны для HER-2-подтипа РМЖ, что может служить важной информацией для онкологов при осуществлении динамического наблюдения за пациентками, завершившими все этапы комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013. Accessed at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 138 с.
3. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. Опухоли молочной железы. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М., 2008. С. 342–408.
4. Perou C.M., Sørlie T., Eison M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Общие стандарты лечения рака молочной железы, основанные на определении биологических подтипов. Руководство для врачей. М.: Медиа Медика, 2011. 84 с.
6. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492–502.
7. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429–34.
8. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Иммуногистохимические типы раннего рака молочной железы и их прогностическое значение. Материалы IX Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 2012. С. 89–90.
9. Личиницер М.Р., Борисов В.И., Жукова Л.Г., Лубенникова Е.В. Современное лечение больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов, 2013.
10. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Т.В. Подтипы рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):13–8.