

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.19-006.04-08

В.П. Летыгин<sup>1</sup>, И.В. Высоцкая<sup>2</sup>, Т.А. Григорьева<sup>1</sup>**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**<sup>1</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

*В статье рассматриваются основные вопросы комплексного лечения операбельного рака молочной железы. Определяются основополагающие прогностические факторы и зависимость выбора системной терапии от молекулярных особенностей опухолей. В эволюционном аспекте оцениваются различные подходы как локального, так и системного вида лечения больных первично-операбельным раком молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы; молекулярные подтипы опухолей; биопсия сигнальных лимфатических узлов; интраоперационное облучение; терапия молекулярно-направленного действия.

**CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY RESECTABLE BREAST CANCER**V.P.Letyagin<sup>1</sup>, I.V.Vysotskaya<sup>2</sup>, T.A.Grigor'eva<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

*The paper examines the main issues of integrated treatment of resectable breast cancer. Identifies underlying prognostic factors and the relation between the choice of systemic therapy on the molecular characteristics of tumours. In the evolutionary aspect different approaches, both local and systemic treatments of patients with resectable primary breast cancer are assessed.*

**Key words:** breast cancer; molecular subtypes of tumours; sentinel lymph node biopsy; intraoperative irradiation therapy molecular- directed action.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России РМЖ занимает первое место, что составило в 2010 г. 20,1%. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1—2%, ежегодно в мире регистрируют более 1 млн новых случаев [1—3].

Неуклонный рост заболеваемости РМЖ, отмеченный с 70-х годов XX века, многие исследователи в основном связывают с изменениями образа жизни. В то же время в большинстве развитых стран научные и практические достижения в области ранней диагностики и лечения позволили существенно сократить уровень смертности от РМЖ. Сегодня ученые и практические врачи обладают значительными возможностями для определения прогноза заболевания, чувствительности к различным видам терапии, риска развития осложнений и все ближе подходят к решению проблемы излечения от этого заболевания.

В большинстве фундаментальных работ последних десятилетий было убедительно показано, что максимально положительный эффект дает комбинированный, или комплексный вариант терапии. Данный факт, безус-

ловно, не мог не повлиять на изменение идеологии хирургических подходов в лечении больных РМЖ.

В 1891—1894 гг. W. Halsted и W. Meyer представили результаты предложенного ими хирургического вмешательства, включавшего удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и лимфатическими узлами трех уровней. Так возникла классическая операция по Холстеду—Мейеру, которая на протяжении более 100 лет оставалась основной в хирургическом лечении больных РМЖ большинства стадий.

В 1898 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант модифицированной радикальной операции, который предусматривал сохранение большой грудной мышцы с пересечением и удалением малой грудной мышцы (что позволяло легче выполнить полноценную лимфодиссекцию) в едином блоке. При изучении отдаленных результатов было установлено, что они оказались идентичными и сравнимыми с операцией Холстеда. Преимуществами операции Пейти—Дисона считают лучшее заживление раны, незначительное число послеоперационных осложнений и лучшие функциональные результаты.

Следующим этапом в развитии модифицированных операций было удаление лимфатических узлов I—II уровня в едином блоке с молочной железой с сохранением обеих грудных мышц, предложенное J. Madden в 1965 г. Собственно именно этот тип хирургического вмешательства стал прообразом современной операции с сохранением обеих грудных мышц. Начиная с 90-х годов прошлого века, модифицированный вариант ради-

Для корреспонденции: Григорьева Татьяна Анатольевна — аспирант хирургического отделения № 5, опухолей молочных желез, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: picanp@yandex.ru.

Таблица 1

## Основные исследования

Институт	Годы	Число больных (вид операции)	Общая выживаемость, %
Milan	1973—1980	349 (МЭ)	
		352 (КЭ+ЛТ)	
NSABP B-06	1976—1984	590 (МЭ)	
		629 (ЛЭ+ЛТ)	
Danish Breast Cancer Cooperative Group (BCG)	1983—1987	929 (МЭ)	82 (6 лет)
		430 (ЛЭ+ЛТ)	79
Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group	1972—1979	91 (МЭ)	65 (15 лет)
		88 (ЛЭ+ЛТ)	73
NCI	1980—1986	116 (МЭ)	75 (10 лет)
		121 (ЛЭ+ЛТ)	77
EORTC 10801	1980—1986	426 (МЭ)	63 (8 лет)
		456 (ЛЭ+ЛТ)	58
Guy's Hospital	1981—1986	185 (МЭ)	
		214 (ЛЭ+ЛТ)	

Примечание. МЭ — мастэктомия, КЭ — квадрантэктомия, ЛЭ — лампэктомия.

кальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц является стандартом оперативных пособий при всех стадиях РМЖ [3—5].

Важным событием в истории хирургического лечения РМЖ следует считать появление в 70—80 годах прошлого столетия так называемых органосохраняющих операций. Это явилось закономерным практическим исходом теории MacDonald—Fisher об изначальной системности опухолевого процесса. Коль скоро даже при маленьких опухолях возможно доклиническое существование микрометастатических очагов, ни один локальный способ лечения не является гарантом излечения пациентки. Первоначально консервативные операции выполняли в объеме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией I—III уровня с последующей дистанционной гамма-терпией в целях максимального контроля локального рецидивирования [5—8].

Первые операции подобного типа продемонстрировали высокую результативность как с онкологических, так и с реабилитационных позиций, при том что удаляемый при квадрантэктомии объем ткани молочной железы был достаточно большим. Безусловным родоначальником подобных исследований следует считать U. Veronesi [7]. В России впервые их начали проводить в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [5].

В ходе обобщенного анализа крупных рандомизированных исследований (табл. 1) наглядно продемонстрирован следующий важный факт: квадрантэктомия с лучевой терапией на оставшуюся часть молочной железы — разумная альтернатива радикальной мастэктомии.

## Отдаленные результаты лечения больных (в %) при различном типе операций (10-летняя выживаемость)

Стадия РМЖ	Общая выживаемость (радикальная резекция)	Общая выживаемость (радикальная мастэктомия)	Безрецидивная выживаемость (радикальная резекция)	Безрецидивная выживаемость (радикальная мастэктомия)
T1N0M0	94,7	90,6	90,1	82,2
T2N0M0	95,6	86,5	86,4	78,4
T1N1M0	94,6	89,3	81,3	79,5

Таблица 2

## Методы лечения больных РМЖ

Вид лечения	Радикальная резекция	
	абс.	%
Комплексный (n = 2537)	505	19,9
Комбинированный (n = 1778)	417	23,9
Хирургический (n = 1190)	203	17,1
Всего ... (n=5505)	1125	20,4

Таблица 3

## Частота выполнения радикальных резекций при различном распространении опухолевого процесса

Стадия заболевания	Число радикальных резекций
I (n = 835)	290 (43,5)
II a (n = 1369)	123 (24,2)
II b (n = 1502)	215 (19,1)
III (n = 1714)	147 (13)
Всего... n = 5420	1125

Примечание. В скобках процент, рассчитанный от числа радикальных резекций.

В протоколе NSABP B-06 снижение частоты возникновения локальных рецидивов при проведении адьювантного облучения составляет 67%. Метаанализ EBCTG (2000), объединившей 20 тыс. пациенток и 40 контролируемых исследований при времени наблюдения 20 лет, также свидетельствует о преимуществах использования комбинации органосохраняющей операции + облучение. Так, при сравнимой общей продолжительности жизни (37% с лучевой терапией и 36% без нее) частота развития местных рецидивов у облученных больных втрое ниже — 10% против 30%.

Сегодня радикальные резекции (термин принятый в Российской Федерации) по праву являются альтернативным вариантом операций радикальной мастэктомии практически при всех стадиях РМЖ. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при различном лечении 4505 больных первичным РМЖ за 10-летний период радикальная резекция была выполнена 1125 (20,4%) пациентам (табл. 2).

В табл. 3 представлена частота выполнения радикальных резекций в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто органосохраняющему лечению подвергаются пациентки с относительно небольшими опухолями (I—IIa стадии заболевания). Однако в условиях эффективного неоадьювантного лечения данное вмешательство возможно и при более распространенных клинических случаях (III стадия опухолевого процесса).

Эффективность применения радикальной резекции в комбинированной и комплексной терапии РМЖ неоднократно подтверждена результатами отдаленной выживаемости больных (табл. 4).

Таблица 4

Таблица 5

Степень вовлечения регионарных лимфатических узлов в зависимости от величины первичной опухоли в молочной железе

Размер опухоли, см	Поражение лимфатических узлов, %
< 1	< 20—30
1—2	27—39
2—3	29—57

Таблица 6

Рандомизированные исследования (сентинальная биопсия)

Исследование	Число больных
NSABP B-32	5611
ALMANAC trial	1260
GF-GS01	2400
Sentinella/GIVOM	1498
IEO-185	532
OO-053	3369
IBCSG-23-01	1960

Представленные в табл. 4 данные наглядно иллюстрируют отсутствие разницы в продолжительности жизни леченых пациенток. При этом число местных рецидивов, развившихся после выполнения радикальных резекций, в сочетании с послеоперационным облучением было минимальным: при I стадии оно равнялось 3,6%, при более распространенных процессах — 4,8 и 4,1% соответственно.

В своем развитии радикальная резекция перетерпела значительные изменения, прежде всего касающиеся объема удаляемых тканей молочной железы. По современным представлениям допустимым считается отступ от пальпируемого края опухоли на 1 см, при этом обязательны морфологический и рентгенологический контроль краев резекции. При отсутствии опухолевых клеток по краю резекции, отсевов или микрокальцинатов по данным срочного морфологического исследования данный объем удаляемых тканей можно считать адекватным. В англоязычной литературе этот вид резекции принято называть «туморэктомией», или «лампэктомией».

В тех случаях, когда в края резекции находят опухолевые клетки (позитивный край), объем удаляемых тканей должен быть шире: резекция или мастэктомия.

Следует отметить, что при медиальной локализации опухоли в молочной железе радикальная резекция выполняется из двух разрезов, а методом контроля локорегионарного распространения может служить эндоскопическое (торакоскопическое) удаление парастеральных лимфатических узлов.

Выбор данного типа операций во всех случаях определяет необходимость послеоперационного облучения оставшейся части молочной железы по любой из общепринятых методик. Наиболее успешным методом, особенно у больных в ранней стадии РМЖ, является интраоперационная лучевая терапия (система TARGIT, ELIOT), характеризующаяся максимальным эстетическим результатом и минимальным спектром лучевых повреждений [9, 13].

Совершенствование программ скрининга и ранней диагностики привело к увеличению числа больных с минимальной степенью распространенности опухолевого процесса (преинвазивные карциномы и инфильтра-

Таблица 7

Частота развития рецидивов после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов

Автор	Число больных	Наблюдение, мес	Число рецидивов
D. Blanchard и соавт.	685	29	1
R. Roumen и соавт.	100	24	1
A. Giuliano и соавт.	285	36	0
V. Veronesi и соавт.	167	46	0
C. Chung и соавт.	206	26	3
K. Losa и соавт.	168	28	1
H. Takei и соавт.	358	21	0
R. Reitsamer и соавт.	311	24	0
A. Naik и соавт.	2340	31	3
F. Roka и соавт.	393	20	2
B. Taback и соавт.	732	46	1

тивный рак стадии T1), локорегионарное распространение при котором в целом отмечается значительно реже. Зависимость поражения регионарных лимфатических узлов от величины опухоли в молочной железе отражена в табл. 5.

Подобный факт не мог не повлиять на изменение идеологии лимфодиссекции. Ответ на вопрос: можно ли не удалять регионарные лимфатические узлы в полном объеме при отсутствии клинических признаков их поражения, должна была дать методика их биопсии.

Первые работы в этом направлении относятся к 90-м годам прошлого века, когда J. Morton (1992) разработал технику окрашивания лимфатических узлов при меланоме с использованием красителя, а D. Krag (1993) опубликовал доклад, посвященный применению радиоизотопной техники для биопсии сторожевого лимфатического узла. Ниже приведены основные рандомизированные исследования, которые позволили сформулировать современные показания и противопоказания к практическому использованию методики (табл. 6).

Первый анализ, посвященный изучению частоты локорегионарного рецидивирования после выполнения биопсии сигнального лимфатического узла, свидетельствует о высокой результативности данного метода (табл. 7).

При общем числе пациенток, вошедших в анализ (5745) и среднем времени наблюдения (32,4 мес) частота развития рецидивов составила 12 (4,7%) случаев [10—12, 14, 15].

Стандартными показаниями для выполнения биопсии сигнального лимфатического узла являются:

1) узловатая форма рака диаметром < 2 см; 2) отсутствие метастазов в подмышечные лимфатические узлы (клинически и по данным УЗИ).

Возможными показаниями могут служить протокольный преинвазивный рак (DCIS) с фокусами микроинвазии, мультифокальные опухоли, опухоли размером > 2 см, до и после неoadьювантной терапии.

Сентинальная биопсия не рекомендуется при раке, ассоциированном с беременностью, при отечно-инфильтративной форме процесса, в случаях предшествующей операции на молочной железе или в аксиллярной области, а также при подозрении на поражение аксиллярных лимфатических узлов [10, 12, 14, 15].

Хотелось бы подчеркнуть, что эволюция хирургии

Таблица 8

**Эффективность различных режимов полихимиотерапии: антрациклины + таксаны vs без таксанов (> 30 тыс. пациентов, 82% с N+)**

Показатель	Уровень ответа	5-Летняя выживаемость	<i>p</i>
Рецидив	0,86	2,9	< 0,00001
Смертность	0,88	1,4	0,0001

ческих методов лечения при РМЖ, безусловно, не завершена. Сейчас мы все чаще говорим об эстетической хирургии, которая при сохранении лечебной составляющей способствует решению не менее важной задачи, заключающейся в максимальном продлении качественной и социально активной жизни для большинства больных.

Поиски оптимального варианта адъювантной терапии больных РМЖ насчитывают не одно десятилетие. К началу настоящего столетия проведено несколько сотен крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных комбинаций лекарственного лечения. Результаты метаанализов выполненных работ убедительно продемонстрировали явную выгоду, которую можно получить в показателях выживаемости от различной системной терапии.

Выбор цитостатиков для адъювантного лечения определяется прогностическими характеристиками и категориями риска рецидивирования в каждом конкретном случае.

В зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов в разных возрастных группах показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании полихимиотерапии увеличиваются следующим образом: на 14,6% у больных с N+ моложе 50 лет и на 5,9% у пациенток в возрасте 50—69 лет. При N- на 9,9% у больных моложе 50 лет, и на 5,3% у пациенток в возрасте 50—69 лет.

Проведение цитостатического лечения сопровождается повышением абсолютных показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при различном статусе стероидных рецепторов в опухоли: на 13,2% у больных моложе 50 лет с отрицательными по рецепторам эстрогена (PЭ-) опухолями и на 7,6% при рецепторопозитивности (PЭ+) новообразований. В возрасте 50—69 лет результаты аналогичны: при опухолях PЭ+ прирост выживаемости равен 4,9%, а при PЭ составляет 9,6%.

Изменение режимов лекарственной терапии связано как с появлением более эффективных лекарственных форм, так и с синтезом препаратов, направленных на молекулярные мишени, свойственные конкретной опухоли. Адъювантная терапия конца прошлого века ассоциируется с повышением частоты использования антрациклинов. К началу современного столетия в связи с появлением и клиническим применением вначале таксанов, а затем трастузумаба, спектр и эффективность этого этапа комплексной терапии увеличились.

Сегодня к режимам с доказанной эффективностью относят следующие: из схем первого поколения — CMF, AC, второго — FAC, FEC, DC, AC/P, третьего — FEC/D, AC/wP, ddAC/P, TAC (табл. 8)

Основные рекомендации, касающиеся применения различных вариантов химиотерапии в адъювантном лечении больных ранним РМЖ, сводятся к следующему: 1) режимы, включающие антрациклины/таксаны, обеспечивают значительное увеличение как общей, так и безрецидивной продолжительности жизни; 2) последо-

Таблица 9

**Рецидивирование в зависимости от категорий риска (10-летние результаты)**

Группа риска	Число больных %	Число рецидивов, %	95% ДИ
Низкий (RS < 18)	51	6,8	4,0—9,6
Промежуточный (18 ≤ RS < 31)	22	14,3	8,3—20,3
Высокий RS ≥ 31	27	30,5	23,6—37,4

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

вательное применение антрациклинов и таксанов более оправданно, так как наряду с сохранением высокой эффективности их использование отличается лучшей переносимостью в отличие от комбинированных режимов; 3) наиболее эффективные варианты применения таксанов: доцетаксела 1 раз в 3 недели, паклитаксела 1 раз в неделю; 4) 4 TC лучше, чем 4 AC, назначение их наиболее оптимально в случае противопоказаний к введению антрациклинов [16—19].

Несомненно актуальным является вопрос о пользе включения цитостатического лечения в адъювантную терапию больных с гормоночувствительными (HR+) опухолями. Согласно данным ретроспективного анализа далеко не все пациентки выигрывают от этой тактики. Более того, больные с высоким уровнем стероидных рецепторов, низким Ki-67 и отсутствием гиперэкспрессии HER2 в опухоли, а также пациентки категорий низкого и промежуточного риска развития рецидива, вероятно, получают незначительную пользу от лечения цитостатиками либо совсем ее не получают. С другой стороны, у части больных проведение цитостатической терапии с последующим эндокринным лечением позволяет достичь преимуществ [20, 21].

Полноценную информацию при отборе категории больных, для которых польза может оказаться весьма значимой, можно получить с помощью генной панели определения коэффициента вероятности развития рецидива (Онкотайп-DX21). В результате изучения 16 раковых и 5 референсных генов были сформированы категории риска: низкий риск — коэффициент группы (RS) < 18, промежуточный — 18 < RS < 31 и высокий — RS > 31. [22, 23] Отмечена четкая взаимосвязь между увеличением частоты возникновения рецидивов и нарастанием категории риска (табл. 9).

В исследованиях NSABP B-14 и NSABP B-20 продемонстрирована эффективность применения адъювантной химиотерапии при различном коэффициенте риска развития рецидива в группе эндокринно-чувствительных больных.

Рецепторы к стероидным гормонам в опухоли — ключевая прогностическая характеристика. С другой стороны, рецепторный статус является предиктором использования различных вариантов эндокринного лечения. История этого способа лекарственной терапии хорошо известна и связана прежде всего с антиэстрогенами. Адъювантное применение тамоксифена в группе менопаузальных больных с рецепторопозитивными опухолями является стандартом терапии на протяжении как минимум 30 лет. Однако это далеко не вся когорта пациенток, у которых удается достоверно увеличить продолжительность жизни. Метаанализ EBCCTG определил выигрыш в 15-летней выживаемости от 5-летнего приема тамоксифена для больных моложе 45 лет в 10,6 и 11,7% в возрастном интервале 55—69 лет. В целом при-

Таблица 10

**Изменения безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса рецепторов к стероидным гормонам в опухоли**

Рецепторный статус	Изменение выживаемости, DFS
РЭ + РП+	12,9
РЭ + РП-	15
РЭ - РП+	1,6
РЭ - РП-	1,6

Примечание. РП — рецепторы прогестерона; РЭ — рецепторы эстрогена.

менение тамоксифена способствует увеличению общей выживаемости на 15-м году на 9,2%, а безрецидивной — на 13,2% [24—28].

Тамоксифен — эффективное дополнение системной терапии при различном статусе регионарных лимфатических узлов. В соответствии с результатами метаанализа EBCSTG добавление тамоксифена к цитостатикам приводит к увеличению 10-летней безрецидивной выживаемости на 6,6% у N-негативных и на 12% — у N-позитивных больных.

В метаанализе EBCSTG выживаемость больных после 5-летнего приема тамоксифена варьирует практически при любом типе опухолей в зависимости от различного рецепторного статуса (табл. 10).

С началом XXI века в эндокринотерапии произошли значительные изменения. Появление целой группы препаратов с принципиально иным механизмом действия повлекло за собой серию рандомизированных исследований по оценке их эффективности в рамках адъювантного лечения. Прежде всего это касается ингибиторов ароматазы.

Классические направления использования этих препаратов сводятся к следующему: 1) инициальная терапия; 2) переход после антиэстрогенов; 3) комбинированное применение.

Инициальные и самые крупные работы, касающиеся оценки эффективности ароматазных ингибиторов как препаратов инициального лечения, ATAC и BIG-98, включавшие более 9 тыс. пациенток, продемонстрировали весьма позитивные результаты. Метаанализ адъювантных исследований сравнительной эффективности инициальной терапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы в группе менопаузальных больных с РЭ+-опухольями продемонстрировал преимущества использования последних для выбранной когорты больных.

На 8-летнем интервале выигрыш в безрецидивной выживаемости от применения ингибиторов ароматазы составил 3,9% и только 0,5% по общему показателю.

Привлекательность исследования BIG-98 связана еще с одним вопросом, а именно с возможностью смены терапии. Этот вопрос закономерен, поскольку известно, что, несмотря на применение тамоксифена, у части больных в первые 2,5 года выживаемость значительно уменьшается за счет реализации метастатической болезни. Это прежде всего касается пациенток постменопаузального возраста с диаметром опухоли больше 2 см, высокой степенью злокачественности, поражением более 1 регионарного лимфатического узла и наличием лимфоваскулярной инвазии. Применение ингибиторов ароматазы становится для данной категории пациенток эффективной 2-й линией лечения.

Статистическое увеличение продолжительности жизни больных ранним РМЖ, получавших после 5-летнего лечения тамоксифеном летрозол, зарегистрировано

в протоколе MA17. При этом существенное ( $p = 0,04$ ) преимущество в общей продолжительности жизни зарегистрировано в подгруппе пациенток с локорегионарным прогрессирующим (46%) [27, 28].

Метаанализ четырех крупных рандомизированных исследований (ARNO, IES, ITA, ABCSG VIII) в контексте идеологии смены вариантов адъювантной эндокринотерапии продемонстрировал выигрыш в безрецидивной выживаемости, равный 3,6%, и в общей — 1,7%. Период наблюдения соответствовал 6-и годам при числе включенных пациенток более 9 тыс.

В большинстве работ показано, что ингибиторы ароматазы позволяют достичь большего выигрыша в безрецидивной выживаемости по сравнению с тамоксифеном. Продолжение гормонотерапии этими препаратами после лечения тамоксифеном не хуже, чем инициальное лечение, особенно при высоком риске развития рецидива.

Прорыв в лекарственном лечении, безусловно, связан с клиническим внедрением при HER2-позитивном раке молочной железы первого молекулярно направленного препарата — трастузумаба. Характеризуя эффективность препарата на основании результатов, полученных в исследованиях HER A и B 9831, G. Hortobagyi [29] назвал их «не эволюционными, а революционными, которые должны полностью изменить подходы в лечении...»

На сегодняшний день трастузумаб служит стандартом терапии HER2-позитивного заболевания и включение его в адъювантную терапию определяет достоверное увеличение выживаемости, снижение смертности, частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов [29—33].

Однако возникает другой вопрос: когда можно ожидать наибольшей результативности — при последовательном или одновременном применении таргетного препарата. Наиболее показательны в этом смысле результаты протокола BCIRG006, которые свидетельствуют об альтернативности продолжительности жизни больных в подгруппах, где трастузумаб был использован или после антрациклинов совместно с доцетакселом, или одновременно с безантрациклиновым режимом. При этом эффективность схемы без включения трастузумаба была достоверно ниже.

Тем не менее следует учитывать частоту возникновения кардиальных событий, которая была достоверно выше в группе больных, получавших антрациклины [34].

В настоящее время при HER2-позитивном РМЖ эффективность использования любого режима химиотерапии с последующим назначением трастузумаба в течение 1 года считается доказанной. Выбор возможен из вариантов AC→TH (доксорубин и циклофосфамид → доцетаксел и трастузумаб) или TCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) с последующей терапией трастузумабом. При этом с позиций кардиотоксичности второй вариант более предпочтителен.

Безусловно, сложившаяся тактика будет меняться. Изучаются новые мишени, создаются новые молекулярно-направленные препараты (ингибиторы mTOR, PI3K, PARP и др.) и цитотоксические агенты (эрибулин, иксабепилон и пр.), проходят клинические исследования новые молекулярно-направленные агенты (пертузумаб, нератиниб, эверолимус, TDM-1 и т. д.). Современные подходы в терапии, основанные на изучении генетического портрета опухоли, все сильнее индивидуализируют лечебную тактику, что создает реальные перспективы к выздоровлению все большего числа пациенток.

Таблица 11

## Суррогатные критерии определения биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип РМЖ	Клинико-морфологические суррогатные критерии
Люминальный А	РЭ и/или РП-положительные HER2-негативный (0,1+) Ki-67 < 14 %
Люминальный В (HER2-)	РЭ-положительные HER2-негативный (0,1+, 2+), без амплификации Ki-67 ≥ 14 РП-негативный или низкий
Люминальный В (HER2+)	РЭ-положительные HER2-положительный (3+, 2+ с амплификацией) Ki-67 — любой РП — любой
HER2-положительный (не-люминальный)	HER2-положительный — (3+, 2+) амплификация РЭ- и РП-негативные Ki-67 — любой
ТН без базально-го фенотипа	РЭ- и РП-негативные HER2-негативный (0,1+, 2+) Ki-67 ≥ 14 СК (СК5/6), EGFR, C-Kit-негативный
ТН с базальным фенотипом	РЭ- и РП-негативные HER2-негативный (0,1+, 2+ без амплификации) Ki-67 ≥ 14 СК (СК5/6) > 5%, EGFR-положительный (1+, 2+, 3+) C-Kit-положительный (1+, 2+, 3+)

В настоящее время доказано, что РМЖ является гетерогенным заболеванием. Созданная на основе генетического анализа с последующей соответствующей интерпретацией данных иммуногистохимического исследования опухоли молекулярная классификация выделяет несколько биологических подтипов РМЖ. Выделенные биологические подтипы различаются по эпидемиологическим факторам риска развития, биологическому течению и чувствительности к разным видам системного и местного лечения. Имеющиеся различия закономерно требуют и разной терапевтической тактики. Для достижения максимального эффекта и минимизации токсичности выбор лекарственной терапии должен учитывать гетерогенность заболевания и основываться на биологических подтипах [22, 35—38].

Именно такой подход к выбору адъювантной терапии исходно оперableного РМЖ и был рекомендован консенсусом экспертов на 13-й Международной конференции по лечению РМЖ, прошедшей в Сант-Галлене в 2013 г.

В связи с тем что анализ экспрессии генов в опухоли доступен далеко не всем лечебным учреждениям, для определения биологических подтипов опухоли предложено использовать более простую классификацию, в основе которой лежат клинико-патологические критерии.

Таблица 12

## Системная терапия при различных молекулярных подтипах РМЖ

Биологический подтип РМЖ	Вид терапии	Примечания
Люминальный А	Эндокринотерапия (ЭТ)	ХТ необходима при: 1) высокий риск (RS > 28) по Oncotype DX 2) N+ > 4 3) высокий риск по MammaPrint 4) G 3 5) возраст (< 35 лет)
Люминальный В (HER2-)	ЭТ — всем пациентам ХТ — для большинства больных	
Люминальный В (HER2+)	ХТ + анти-HER2 + ЭТ	
HER2-положительный (не-люминальный)	ХТ + анти-HER2	
ТН (протоковый)	ХТ	

## Особые подтипы

А. Эндокриночувствительный (крибриформный, тубулярный, муцинозный)	ЭТ
В. Эндокринонечувствительный (апокринный, медуллярный, аденокистозный, метастатический)	ХТ

Подгруппы РМЖ, выделенные таким образом по клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии, аналогичны (хотя и не полностью идентичны) генетически детерминированным и позволяют вырабатывать оптимальную лечебную тактику.

Для идентификации биологических подтипов РМЖ рекомендуется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии HER2 или амплификации онкогена c-erb B2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При невозможности определения Ki-67 в качестве альтернативы может быть использована гистологически определяемая степень злокачественности опухоли (G).

На основании полученных результатов выделяют люминальный А, люминальный В, HER2-положительный и базальноподобный (включая и трижды негативный) РМЖ-биологические подтипы (табл. 11).

Обсуждая вопрос о включении химиотерапии в план адъювантного лечения, эксперты пришли к заключению, что показаниями для ее назначения являются высокая степень злокачественности опухоли, высокая пролиферативная активность по Ki-67, низкий гормонорецепторный статус, положительный HER2-статус и тройной негативный (т.е. безрецепторный) статус опухоли.

Большинство экспертов отметили возрастающее значение неоадъювантной химиотерапии, которая помимо сокращения объема оперативных вмешательств дает возможность получить важную прогностическую информацию.

Частота достижения полных патоморфологических регрессий опухоли, являющаяся важным прогностическим фактором, особенно при HER2-позитивном и тройном негативном раке, позволяет быстро оценить эффективность и целесообразность дальнейшего использования того или иного лекарственного режима.

Выбор неoadъювантной химиотерапии базируется на тех же принципах, что и послеоперационное адъювантное лечение. При HER2-позитивном РМЖ рекомендуется включение в неoadъювантные режимы ингибиторов рецепторов HER2, однако двойная блокада HER2-рецепторов с неoadъювантной целью в настоящее время не рекомендована. Неoadъювантная химиотерапия не показана при РМЖ с низкой пролиферативной активностью или высокой чувствительностью к гормонотерапии.

Для женщин в постменопаузе при высоко эндокриночувствительном варианте заболевания в качестве неoadъювантной показана гормональная терапия, проводимая до достижения максимального лечебного эффекта, но не менее 4—8 мес [22, 23, 35, 36, 38—48].

### Заключение

В заключение следует отметить, что смертность от РМЖ реально будет уменьшаться благодаря совершенствованию методик ранней диагностики и главным образом рационально подобранной адъювантной программе. Данные современных исследований демонстрируют определяющую роль клинической геномики в точной диагностике и персонализированной терапии РМЖ. Именно с практическим внедрением высказывания «правильное лечение — правильному больному» в будущем будет решена проблема РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М., ред. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. М.: 2012.
3. Autier P. et al. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database Br. Med. J. 2011; 343: d 4411.
4. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М.: АББ-пресс; 2010: 73—6.
5. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. Вопросы онкологии. 1990; 36(5): 540—5.
6. Семиглазов В.Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. Вопросы онкологии. 1996; 42(3): 26—9.
7. Veronesi U. Milan I—III. Eur. J. Cancer. 1995, 31(10): 1574—9.
8. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. NSABP-B-06. Re-analysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1456—61.
9. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. Ann. Oncol. 2001; 12(8):1075—80.
10. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. Lancet. 1997; 349: 1864—7.
11. Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W. et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/ T2N0M0 patients with long-term follow-up. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 2090—100.
12. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 546—53.
13. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: technical notes. Breast. J. 2003;9:106—12.
14. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. The development of axillary surgery in breast cancer. Ann. Oncol. 2005; 16(2): 259—62.
15. Moffat F.L. Lymph node staging surgery and breast cancer: pitfalls in the fast lane from more to less. J. Surg. Oncol. 2005; 89: 53—60.
16. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 2474—81.
17. Albert J.M., Buzdar A.U., Guzman R. et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. Breast Cancer Res. Treat. 2011 Jul; 128(2): 421—7.
18. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2005.
19. Martin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2008;100: 805—14.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2005; 366: 2087—106.
21. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006; 354: 809—20.
22. Aebi S., Sun Z., Braun D. et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. Ann. Oncol. 2011 [epub ahead of print 31 January 2011] doi:10.1093/annonc/mdq754.
23. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 55—65.
24. Борисов В.И. Адъювантная гормонотерапия у больных в менопаузе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; (3): 26—9.
25. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2—3 years chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 369: 29—36.
26. Perez E. Aromatase inhibitors and bone health. ASCO 2005; abstr 1824.
27. Berry D.A., Cirrincione C., Henderson C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006; 295: 1658—67.
28. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J.Clin. Oncol. 2010; 28(3): 509—18.
29. Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1734—6.

30. Spielmann M., Roché H., Humblet Y. et al. Three-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. SABCS, 2007.
31. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659—72.
32. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673—84.
33. Стенина М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. *Русский медицинский журнал.* 2006; 14(14): 1028—31.
34. Артамонова Е.В., Королева И.А. HER2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы кардиотоксичности. *Эффективная фармако-терапия.* 2011; (1): 26—9.
35. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 2011; 5: 5—23.
36. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5367—74.
37. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 11(8): 1736—47.
38. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2206.full.pdf+html>
39. Paik S., Tang G., Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(27): 2817—26.
40. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1160—7.
41. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7:e1000279.
42. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168—76.
43. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 736—50.
44. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109:123—39.
45. Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 399—405.
46. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1275—81.
47. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. 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; 26: 2373—8.
48. 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; 127: 133—42.

## REFERENCES

1. Globocan 2008. [http:// globocan.iarc.fr/ factsbeets/cancers/ breast.asp](http://globocan.iarc.fr/factsbeets/cancers/breast.asp)
2. Davydov M.I., Axel E.M., eds. *Statistiks of malignant neoplasms in Russia and the CIS in 2010.* Moscow, 2012 (in Russian).
3. Autier P. et al. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: treand analysis of WHO mortality database *Br. Med.J.* 2011; 343: d 4411.
4. Davydov M.I., Letyagin V.P. *Clinical mammology (practical guide).* Moscow: ABC-press, 2010: 73—6 (in Russian).
5. Vishnyakova V.V. Efficiency of conservative operations in breast cancer. *Issues on oncology* 1990; 36(5): 540—5 (in Russian).
6. Semiglasov V.F. Organ-sparing treatment of breast cancer. *Issues on oncology* 1996; 42(3): 26—9 (in Russian).
7. Veronesi U. Milan I—III. *Eur. J. Cancer.* 1995, 31(10): 1574—9.
8. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. NSABP-B-06. Re-analysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1456—61.
9. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann. Oncol.* 2001; 12(8): 1075—80.
10. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Lancet.* 1997; 349: 1864—7.
11. Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W. et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/ T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2090—100.
12. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:546—53.
13. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: technical notes. *Breast J.* 2003; 9: 106—12.
14. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. The development of axillary surgery in breast cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16(2): 259—62.
15. Moffat F.L. Lymph node staging surgery and breast cancer: pot-holes in the fast lane from more to less. *J. Surg. Oncol.* 2005; 89: 53—60.
16. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2474—81.
17. Albert J.M., Buzdar A.U., Guzman R. et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011 Jul; 128(2): 421—7.
18. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk nodenegative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2005.*
19. Martin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide

- alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 805–14.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet.* 2005; 366: 2087–106.
  21. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 809–20.
  22. Aebi S., Sun Z., Braun D. et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol* 2011 [epub ahead of print 31 January 2011] doi:10.1093/annonc/mdq754.
  23. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 55–65.
  24. Borisov V.I. Adjuvant hormone therapy in menopausal patients. *Tumors of female reproductive system. 2010; (3): 26–9 (in Russian).*
  25. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369:29–36.
  26. Perez E. Aromatase inhibitors and bone health. *ASCO* 2005; abstr 1824.
  27. Berry D.A., Cirincione C., Henderson C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658–67.
  28. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(3): 509–18.
  29. Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N.Engl. J. Med.* 2005; 353: 1734–6.
  30. Spielmann M., Roché H., Humblet Y. et al. Three-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *SABCS, 2007.*
  31. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–72.
  32. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–84.
  33. Stenina M.B. Trastuzumab in the treatment of breast cancer: from theory to practice. *Russian medical journal.* 2006; 14(14): 1028–31 (in Russian).
  34. Artamonova E.V., Koroleva I.A. Her-2 - positive breast cancer: select a mode adjuvant therapy taking into account the problems of cardiac toxicity. *Effective pharmacotherapy.* 2011; (1): 26–9(in Russian).
  35. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 2011; 5: 5–23.
  36. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5367–74.
  37. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 11(8): 1736–47.
  38. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2206.full.pdf+html>
  39. Paik S., Tang G., Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(27):2817–26.
  40. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27:1160–7.
  41. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7:e1000279.
  42. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168–76.
  43. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer. Inst* 2009; 101: 736–50.
  44. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109:123–39.
  45. Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 399–405.
  46. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1275–81.
  47. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. 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; 26: 2373–8.
  48. 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; 127: 133–42.

Поступила 28.10.13