

Возможности терапии HER-2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы

А.С. Белохвостова, Ю.А. Рагулин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Анна Сергеевна Белохвостова anna.belokhvostova@gmail.com

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, при этом у 1/4 больных выявляются местно-распространенные формы. Лечение местно-распространенного рака начинается с системной терапии и направлено на достижение операбельного состояния. Выбор современной лечебной стратегии основывается на определении молекулярного подтипа опухоли. К одному из них относится HER-2-позитивный рак, требующий назначения дополнительной таргетной терапии. Данная форма рака относится к прогностически неблагоприятным опухолям, так как является более агрессивной, приводит к быстрому метастазированию и ранней смерти больных. «Золотым стандартом» для проведения системной химиотерапии являются доцетаксел и трастузумаб, также доказана эффективность антрациклиновых препаратов. Однако из-за кардиотоксичности трастузумаба и антрациклинов совместное их назначение ограничено. Химиотерапия не всегда оказывается эффективной, и по рекомендациям российских и зарубежных онкологов следующим этапом лечения является проведение лучевой терапии. Вопрос о радиочувствительности HER-2-позитивных опухолей остается открытым и требует изучения. Включение лучевой терапии в схему лечения местно-распространенного рака в комбинации с таргетной терапией и химиотерапией может дать возможность достижения лучших показателей выживаемости и контроля заболевания. До сих пор нет четко выработанного стандарта по последовательности назначения химиолучевой терапии. С одной стороны, одновременная химиолучевая терапия приводит к достоверно лучшему локорегионарному контролю опухоли и позволяет добиться высокой степени патоморфологического ответа, с другой — может привести к развитию серьезных нежелательных явлений. В стремлении улучшить непосредственные результаты противоопухолевого лечения, в том числе и местного, комбинированием различных методик нельзя не учитывать возрастающую токсичность воздействия, что существенным образом может сказаться на качестве жизни больных. Продолжение экспериментальных и клинических исследований в данном направлении является актуальным, так как позволяет получить новые сведения по лечению местно-распространенного рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-распространенный рак, HER-2-позитивный рак, химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, нежелательные явления, комбинированное лечение

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-43-47

Possibilities of therapy of HER-2-positive regional breast cancer

A.S. Belokhvostova, Yu.A. Ragulin

A.F. Tsyb Scientific Centre of Radiology — Branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

Breast cancer heads the list of malignant neoplasms in women. In this connection the regional forms of cancer are diagnosed in one fourth of the patients. The treatment of regional cancer begins with systemic therapy and aimed at gaining of state fit for operation. The choice of modern treatment strategy is based on determination of molecular subtype of the tumor. One of them is referred to HER-2-positive cancer, requiring the administration of additional targeted therapy. This form of cancer is referred to prognostically pejorative tumors, as it's more aggressive, leads to fast metastasis and early death of the patients. The "golden standard" of systemic chemotherapy is defined as administration of docetaxel and trastuzumab, and antracyclins drugs, which also prove to be efficient. However concomitant administration of trastuzumab and antracyclins is limited due to their cardiotoxicity. Chemotherapy is not always efficient and, upon recommendations both of Russian and international oncologists, radiotherapy is the next stage of treatment. The question about radiosensitivity of HER-2-positive tumors is still open and worth studying. Addition of radiotherapy to regional cancer treatment regimen in combination with the targeted therapy and chemotherapy may contribute to obtaining better survival rate and disease control. There are still no clearly defined standard for the sequence of chemo-radiation therapy. Simultaneous chemo-radiation therapy results in reliably better loco-regional control of tumor and enables to gain a higher degree of pathomorphological response on the one hand, and it may result in development of serious adverse effects on the other hand. Striving for improvement of immediate results of antineoplastic therapy, including that of regional cancer, by combining various methods, one should keep in mind the increasing action toxicity, which may have a considerable impact on the patients' quality of living. Continuation of experiments and clinical trials in this direction is rather actual, as it allows getting new data for treatment of regional breast cancer.

Keywords: breast cancer, regional cancer, HER-2-positive cancer, chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy, overall survival rate, recurrence-free survival, adverse effects, combined treatment

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, что составило 392,5 случая на 100 тыс. населения в 2013 г. Этот показатель значительно вырос с 276,8 случая на 100 тыс. населения в 2003 г. При этом частота первично выявленных местно-распространенных форм (III стадия) составляет 23,2 % [1]. Для сравнения, в США в 2013 г. число впервые выявленных случаев составило 232,34 на 100 тыс. населения, частота местно-распространенных форм была крайне мала, а число впервые выявленных форм *in situ* достигло 64 640 [2]. Под местно-распространенным РМЖ понимается опухолевый процесс при наличии по крайней мере одного из следующих признаков: распространение опухоли на кожу молочной железы; подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатеральных надключичных или подключичных лимфатических узлах; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе [3]. Под такое определение попадает рак IIIA–C стадий и, частично, IIB стадии по классификации TNM (6-я редакция). Отдельное место занимает отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ, которая является вариантом местно-распространенного РМЖ, сопровождающимся отеком и/или гиперемией кожи молочной железы. Для истинной, или первичной, ОИФ РМЖ характерно диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы, отсутствие выявляемого первичного опухолевого узла, торпидное течение и плохой прогноз. Сходная клиническая симптоматика заболевания наблюдается и при вторичной ОИФ, когда узловатая форма РМЖ сопровождается отеком кожи. Любой вариант ОИФ РМЖ классифицируется как T4: истинная или первичная ОИФ – T4d, вторичная ОИФ – T4b или T4c (при врастании опухоли в грудную стенку) [4]. Некоторые авторы относят ОИФ к отдельной группе злокачественных новообразований молочной железы, требующей определенного подхода к диагностике и лечению [5]. Помимо стадии заболевания в настоящее время ключевым вопросом в терапии РМЖ является его молекулярный тип. В экспериментальной и клинической онкологии широко ведутся поиски успешных методов лечения HER-2-позитивного РМЖ, который отличается агрессивным течением, ранним метастазированием, в том числе и в головной мозг, резистентностью к химио- и гормонотерапии [6]. Частота встречаемости данной формы заболевания довольно высока и составляет 15–20 % всех случаев.

Лечение местно-распространенного РМЖ складывается из предоперационной (индукционной) химио/гормонотерапии, местного лечения (операция, лучевая терапия и/или их сочетание) и адъювантной

лекарственной терапии. В настоящее время по рекомендациям российских и зарубежных специалистов лечение опухолевого процесса такой распространенности должно начинаться с системной терапии. В случае неэффективности лекарственных препаратов в схему лечения включается лучевая терапия. Такой алгоритм в первую очередь направлен на перевод неоперабельного процесса в операбельный. Лечение РМЖ на современном уровне проводится в соответствии с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. В литературе представлено недостаточно экспериментальных и клинических данных, отражающих, как облучение воздействует на HER-2-позитивный РМЖ. Возможно, проведение лучевой терапии у данной группы больных позволит достичь более высоких результатов лечения.

Лекарственная терапия HER-2-позитивного рака молочной железы

В настоящее время доказано, что в лечебные схемы HER-2-позитивного местно-распространенного РМЖ обязательно должны включаться химио- и таргетная терапия. В России для лечения больных HER-2-позитивным местно-распространенным РМЖ зарегистрировано 4 таргетных препарата: трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, T-DM1. Первый назначается на всех этапах терапии, в неоадъювантном, адъювантном режимах, при лечении метастатического РМЖ. Наиболее эффективными считаются антрациклинсодержащие схемы с переходом на таксаны в комбинации с трастузумабом. Такой подход позволяет получить высокие результаты лечения и снизить явления токсичности [7]. Так, по данным исследования неоадъювантного применения трастузумаба (NOAN) у пациенток с местно-распространенным РМЖ, показано, что добавление к неоадъювантной химиотерапии, включавшей антрациклины и таксаны, трастузумаба приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа с 20 до 40–65 %. Несмотря на одновременное назначение трастузумаба с доксорубицином и паклитакселом, симптоматическая кардиотоксичность была низкой (< 2 %). Это подтверждает, что трастузумаб может использоваться в комбинации с антрациклинами при условии низкой кумулятивной дозы, применения менее кардиотоксичных антрациклинов и под тщательным мониторингом [8].

Согласно государственному реестру России, лапатиниб зарегистрирован для применения при распространенной и/или метастазирующей опухоли молочной железы с гиперэкспрессией ErbB-2+ (HER-2+) в составе сочетанной терапии с капецитабином у больных, ранее получавших терапию, включавшую трастузумаб. В рамках исследований лапатиниб широко изучается в комбинациях с другими химиопрепаратами, гормонотерапией, а также в сочетании с другими

таргетными препаратами, в том числе и с трастузумабом [9].

Оба лекарственных средства ингибируют сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Их использование достоверно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. Существуют и другие эффективные препараты для лечения этой группы больных, такие как пертузумаб, T-DM1, которые показывают уникальные достоверные результаты в отношении ответа на терапию, а также выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Пертузумаб зарегистрирован в России в 2013 г. Это новое моноклональное антитело с избирательным ингибированием димеризации HER-2-рецептора с другими HER-рецепторами (EGFR/HER-1, HER-3, HER-4). Комбинация пертузумаба с трастузумабом может обеспечить более значимое блокирование сигнальных путей, опосредованных HER-рецепторами, чем каждый из препаратов в отдельности. Препарат зарегистрирован в качестве терапии 1-й линии у больных с распространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 в сочетании с трастузумабом и доцетакселом, но в настоящее время исследуется в других линиях терапии и в лечении раннего РМЖ. Препарат T-DM1 (трастузумаб эмтанзин) — новое направление в таргетной терапии распространенного РМЖ. Это конъюгат моноклонального антитела трастузумаба и цитотоксического препарата DM1, связанных между собой линкером — агентом, предотвращающим высвобождение DM1 до попадания в опухолевую клетку. Благодаря этому при значимом увеличении эффективности терапии уменьшается число нежелательных явлений, связанных с лечением, что особенно актуально для предлеченных пациенток. Препарат показал достоверную эффективность и хороший профиль безопасности в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина во 2-й линии терапии метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. Применение пертузумаба и трастузумаба эмтанзина в 1-й и 2-й линиях терапии распространенного РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 включено в рекомендации NCCN (3.2014) и ASCO (2014).

Ряд злокачественных опухолей молочной железы оказываются положительными как по HER-2-статусу, так и по наличию рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Таким пациентам показано назначение гормонотерапии совместно с таргетной терапией, предпочтение отдается ингибиторам ароматазы [10].

Лучевая терапия

РМЖ относится к группе новообразований с умеренной радиочувствительностью. В то же время отличительной чертой значительной части опухолей является гормональная зависимость. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи

рецепторного статуса опухоли и ее радиочувствительности. Тем не менее показано, что при добавлении в не содержащую эстрогены культуральную среду эстрадиола радиочувствительность эстрогенопозитивных клеток РМЖ достоверно возрастает. Механизм повышения радиочувствительности при этом связывают с перераспределением клеток по циклу (в три раза возрастает их процент в G2/M-фазе) и с подавлением репарации сублетальных повреждений. Не столь однозначно влияние антиэстрогенов на радиочувствительность гормонально-зависимых опухолевых клеток. Если в одних исследованиях изменений под влиянием тамоксифена или его метаболитов не выявлено, то в других обнаружен радиопротекторный эффект. И прямо противоположное действие характерно, по крайней мере, для некоторых чистых антиэстрогенов. Радиосенсибилизаторами оказались и другие блокаторы рецепторов ростовых факторов. Такого рода активность проявляют антитела C-225: ингибиторы рецепторов EGFR, моноклональные антитела к HER-2/neu-рецепторам. Как радиосенсибилизирующее действие эстрогенов, так и вероятное радиопротекторное свойство тамоксифена в реальных клинических условиях могут в значительной мере нивелироваться малой величиной пролиферативного пула подавляющего большинства опухолей молочной железы. В то же время потенциальные преимущества чистых антиэстрогенов перед тамоксифеном, а также возможность сочетанного применения антиэстрогенов и ингибиторов IGF-1R и/или HER-2/neu в качестве радиомодификаторов заслуживают самого пристального внимания [11].

Местно-распространенный рак молочной железы

В России к местно-распространенному РМЖ относят опухолевый процесс IIIA–C стадий. При установлении диагноза возможности хирургического лечения ограничены. Поэтому на первом этапе комбинированного лечения применяется химиотерапия, лучевая терапия или их сочетание с целью перевести процесс в операбельное состояние. До сих пор нет четко выработанного стандарта по последовательности назначения химиолучевой терапии. С одной стороны, одномоментная химиолучевая терапия приводит к достоверно лучшему локорегионарному контролю опухоли и позволяет добиться высокой степени патоморфологического ответа [12], с другой — к развитию серьезных осложнений. В стремлении улучшить непосредственные результаты противоопухолевого лечения, в том числе и местного, комбинированием различных методик нельзя не учитывать возрастающую токсичность воздействия, что существенным образом может сказаться на качестве жизни больной и ее продолжительности. В литературе к настоящему моменту представлены данные различных исследова-

ний по безопасности и эффективности данного подхода.

В одном из исследований В.Е. Hickey et al. показали, что пациентки, получавшие лучевую терапию на первом этапе, по сравнению с пациентками, получавшими первоначально химиотерапию, имели меньшую частоту местных рецидивов заболевания, что составило 5 и 14 % соответственно, и большую частоту отдаленных метастазов – 32 и 20 % соответственно. При одновременном назначении этих методов лечения увеличивалась частота токсических проявлений, таких как анемия, нейтропения, пигментация кожи и телеангиэктазии [13]. Также есть и другие исследования по изучению нежелательных явлений и осложнений при использовании сочетанной терапии. В нашей стране при неоперабельном местно-распространенном РМЖ, как правило, проводится лучевая терапия в дозах 40–60 Гр на молочную железу и зоны лимфооттока в последовательном варианте. После этого оценивается эффект и определяются показания к хирургическому вмешательству [14]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации онкологов, после неэффективной лекарственной терапии возможно проведение радикального курса лучевой терапии, включающего облучение молочной железы с опухолью и пути регионарного лимфооттока в разовой очаговой дозе (РОД) 2–2,5 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 45–50 Гр. Лечение может проводиться с параллельным либо последовательным назначением химио- или гормонотерапии [15]. Согласно NCCN, лучевая терапия при местно-распространенном РМЖ проводится на молочную железу, грудную стенку и пути лимфооттока в РОД 1,8–2 Гр до СОД 50–50,4 Гр [16]. По рекомендациям исследователей, оптимальная СОД для радикального курса лучевой терапии составляет 50 Гр с дополнительным облучением буста до 76 Гр [17].

Согласно публикациям С.А. Perez et al., трехкомпонентная схема лечения (радикальная мастэктомия, лучевая терапия, химиотерапия) местно-распространенного РМЖ (не включая ОИФ) достоверно улучшает прогноз. Так, 5-летняя и 10-летняя выживаемость у таких больных достигает 45 и 36 % соответственно, тогда как при сочетании химио- и лучевой терапии – 31 и 10 % соответственно, только при лучевой терапии – 19 и 11 % соответственно. Что касается 5-летнего локального опухолевого контроля, то он отмечен у 91, 54 и 31 % больных соответственно [18]. Эффективность данной схемы лечения подтверждают и другие исследования. Работа G.N. Hortobagyi et al. показала, что назначение трехкомпонентного режима терапии позволяет достичь удовлетворительных результатов. Пятилетняя выживаемость при IIIA стадии составляет 84 %, а при IIIB – 44 %, 10-летняя выживаемость – 56 и 26 % соответственно. Частота локорегионарных рецидивов – 26 %. Результаты варьировали

в зависимости от возраста больных и гормоночувствительности опухолей. При этом авторы считают, что модификация данной схемы лечения может привести к лучшим результатам [19].

Комбинация лучевой и таргетной терапии

В настоящее время активно изучается радиочувствительность опухолей, обладающих гиперэкспрессией HER-2/neu [20, 21]. Клинических исследований по изучению безопасности и эффективности таргетной и лучевой терапии в лечении РМЖ единицы. Одно из них показало, что сочетанное назначение лучевой и таргетной терапии трастузумабом увеличивает число полных патоморфологических ответов без выраженной токсичности. В него включены 12 больных с первичной опухолью T4, получавших трастузумаб еженедельно 2 мг/кг в комбинации с лучевой терапией до СОД 50 Гр. Семь пациенток были прооперированы в объеме радикальной мастэктомии, было достигнуто 43 % полных морфологических регрессов, а при только лучевой терапии их частота составила лишь 5 %. При этом не отмечено явлений кардиотоксичности выше I степени, у 2 пациенток развились кожные реакции и у 1 – лейкопения III степени. Это первое исследование в клинической практике, доказывающее радиосенсибилизирующий эффект трастузумаба [22]. Французские ученые провели проспективный анализ 173 случаев терапии трастузумабом в стандартном режиме каждые 3 нед в течение 12 мес и лучевой терапии. Медиана наблюдения составила 52 мес. Острые кожные реакции I степени отмечены у 76,3 % пациенток, II степени – у 18,5 % и III степени – у 3,4 %. Вторым критерием оценки токсичности являлись фиброзы мягких тканей грудной стенки, их частота составила 18,8 % (I степень) и 4,6 % (II степень). Кардиотоксичность оценивалась по уровню фракции выброса левого желудочка. До начала лучевой терапии нормальные показатели отмечены у 91,9 % пациенток, после завершения курса лечения снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 11,3 %. У 1 больной развились явления сердечной недостаточности. Ученые посчитали, что такие реакции и осложнения являются незначительными, поэтому дальнейшие исследования эффективности сочетанного применения лучевой и таргетной терапии оправданны [23]. Огромное исследование по изучению резистентности HER-2-позитивных опухолей молочной железы проведено при I стадии заболевания. Проанализировано 11 552 случая лечения раннего РМЖ, из них 18,6 % составили HER-2-позитивные варианты, 58,7 % больных прошли курс лучевой терапии, только 0,2 % в адьювантном режиме получали таргетную терапию трастузумабом. Общая 10-летняя выживаемость практически не отличалась в группах HER-2– и HER-2+. В случае проведения адьювантного курса лучевой терапии этот показатель

составил 97,6 и 93,9 % соответственно. В группах, где лучевая терапия не проводилась, 10-летняя выживаемость также достигает высоких значений — 96,5 и 96,8 % соответственно. Показатели выживаемости оказались ниже в группе гормоно- и HER-2-негативных опухолей и составили 93,2 % при проведении лучевой терапии и 92 % без нее. Современное лечение HER-2-позитивных опухолей не представляется без таргетных препаратов, поэтому исследования по сочетанному применению лекарственной и лучевой терапии могут определить возможность увеличения продолжительности жизни этих больных.

Таким образом, изучение сочетанного применения лучевой и таргетной терапии является актуальным. Пока нет четких данных о радиочувствительности HER-2-позитивных опухолей, при этом есть исследования, показывающие, что включение трастузумаба в схему комбинированной терапии местно-распространенного РМЖ позволяет улучшить результаты лечения. Доказано, что одновременное назначение трастузумаба и лучевой терапии не приводит к развитию серьезных осложнений. Данная тема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. С. 18–26. [Status of cancer care for the people of Russia in 2013. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. Pp. 18–26. (In Russ.)].
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1): 9–29.
3. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. In: *Advanced therapy of breast disease*. 2nd ed. London, 2004. Pp. 498–508.
4. Бершвили А.И. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Berishvili A.I. Inflammatory breast carcinoma (clinical picture, diagnostics, treatment, prognosis factors). Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003;21(12):2254–9.
6. Kim H.A., Kim E.K., Kim M.S. et al. Association of human epidermal growth factor receptor 2 with radiotherapy resistance in patients with T1N0M0 breast cancer. *J Breast Cancer* 2013;16(3):266–73.
7. Saracchini S., Foltran L., Tuccia F. et al. Phase II study of liposome-encapsulated doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by sequential trastuzumab plus docetaxel as primary systemic therapy for breast cancer patients with HER2 overexpression or amplification. *Breast* 2013;22(6):1101–7.
8. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Божок А.А. и др. Неоадьювантная терапия рака молочной железы с повышенной экспрессией HER-2. *Фарматека* 2010;14(208): 12–7. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Bozhok A.A. et al. Neoadjuvant therapy of breast cancer with HER-2 overexpression. *Farmateka = Farmateka* 2010;14(208):12–7. (In Russ.)].
9. Botrel T.E., Paladini L., Clark O.A. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Core Evidence* 2013;8:69–78.
10. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529–37.
11. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М., 2009. С. 251–3. [Kharchenko V.P., Rozhkova N.I. *Breast Care: National Guide*. Moscow, 2009. Pp. 251–3. (In Russ.)].
12. Formenti S.C., Dunnington G., Uzieli B. et al. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):1059–68.
13. Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD005212.
14. Ткачев С.И., Михина З.П., Трофимова О.П. и др. Лучевая терапия рака молочной железы. Доклад Заседания Московского онкологического общества. М., 2008. [Tkachev S.I., Mikhina Z.P., Trofimova O.P. et al. Breast cancer radiotherapy. Report of meeting of the Moscow Cancer Society. Moscow, 2008. (In Russ.)].
15. Болотина Л.В., Закиряходжаев А.Д., Малыгин С.Е. и др. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы. М., 2014. С. 31–2. [Bolotina L.V., Zakiryakhodzhaev A.D., Malygin S.E. et al. *Clinical recommendations for prevention, diagnostics and treatment of breast cancer patients*. Moscow, 2014. Pp. 31–2. (In Russ.)].
16. www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
17. Senkus E., Kyriakides S., Penault F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi7–23.
18. Perez C.A., Graham M.L., Taylor M.E. Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):453–65.
19. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62(12):2507–16.
20. Hoang B., Reilly R.M., Allen C. Block copolymer micelles target Auger electron radiotherapy to the nucleus of HER-2-positive breast cancer cells. *Biomacromolecules* 2012;13(2):455–65.
21. Costantini D.L., Chan C., Cai Z. et al. (111)In-labeled trastuzumab (Herceptin) modified with nuclear localization sequences (NLS): an Auger electron-emitting radiotherapeutic agent for HER-2/neu-amplified breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48(8):1357–68.
22. Horton J.K., Halle J., Ferraro M. et al. Radiosensitization of chemotherapy-refractory, locally advanced or locally recurrent breast cancer with trastuzumab: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):998–1004.
23. Jacob J., Belin L., Gobillion A. et al. Prospective monocentric study of the toxicity and the efficacy of concurrent trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother* 2013;17(3):183–90.