

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ НАУЧНЫЕ СОБЫТИЯ И ВЫВОДЫ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

РОИЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

М.Б. Стенина, М.А. Фролова

Важнейшей чертой современных исследований по-прежнему остается стремление к индивидуализации терапии, в основе которой лежит все более глубокое понимание молекулярно-биологических основ канцерогенеза и использование новейших достижений современной науки, в том числе нанотехнологий

Несмотря на рост заболеваемости, смертность от рака молочной железы в ряде стран снижается, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Это стало возможно благодаря совершенствованию методов лечения и более ранней диагностике. Очевидно, что достижения в любой отрасли практической медицины являются итогом внедрения в повседневную практику результатов научных исследований, в том числе фундаментальных.

Фундаментальные исследования

В последние годы большой интерес по-прежнему вызывали работы по изучению молекулярно-биологических особенностей различных вариантов РМЖ. Некоторые результаты этих исследований уже приобрели практические очертания. Сегодня выделяют две большие группы опухолей молочной железы, происходящие соответственно из базального (миоэпителиального) и люминального эпителия, которые можно отличить друг от друга по экспрессии специфических цитокератинов. Работы Perou С.М. и Sorlie Т., использовавших метод генного анализа для выделения различных вариантов РМЖ, позволили создать молекулярную классификацию, согласно которой выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [9, 23]:

- люминальный:

люминальный А: ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(“) и низкий Ki67;
люминальный В:

ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(“) и высокий Ki67;

ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+);

- HER-2/neu(+): ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+);

- базальноподобный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-) и/или CK5/6(+) и/или EGFR(+);
- claudin-low.

С практической точки зрения по-прежнему принципиальным является наличие в опухоли рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR), что определяет показания к назначению эндокринной терапии. Следует особо подчеркнуть, что внутри люминальной подгруппы выделяют два варианта – люминальный А, наиболее прогностически благоприятный, и люминальный В, который примерно в 30% случаев является HER-2(+); оставшиеся 70% случаев люминального В РМЖ, имея формальные признаки люминального А варианта [т.е. ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(“)], отличаются от него высоким пролиферативным потенциалом и в силу этого характеризуются неблагоприятным прогнозом, мало отличающимся от HER-2(+) и тройного негативного вариантов. В связи с этим в подгруппе больных люминальным В РМЖ, несмотря на гормонозависимость, химиотерапия может играть важную роль.

Кроме того, в современной классификации появился еще один прогностический и предсказывающий маркер – HER-2/neu, наличие которого в опухолевой ткани ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и является показанием для назначения специфической анти-HER-2 терапии. Определение экспрессии или амплификации HER-2/neu в опухолевой ткани является сегодня обязательной процедурой.

В особую группу базальноподобного рака выделены опухоли, происходящие из базального эпителия, экспрессирующие базальные цитокератины и не эксп-

рессирующие ни ER, ни PgR, ни HER-2/neu (так называемый тройной негативный фенотип). Опухоли с тройным негативным фенотипом отличаются крайне агрессивным течением и отсутствием мишеней для эндокринных и анти-HER-2 препаратов, в связи с чем единственным методом лечения этой категории больных пока остается химиотерапия. Еще одна подгруппа, выделенная совсем недавно внутри подгруппы тройного негативного РМЖ, – так называемый claudin-low вариант, который наиболее богат стволовыми CD44⁺CD24⁻ клетками [23].

Вопросы лекарственной терапии HER-2/neu(+) и базальноподобного РМЖ будут рассмотрены ниже.

Наряду с молекулярной классификацией РМЖ разработаны прогностические генные тесты, основанные на ретроспективном сопоставлении генных профилей опухолей с исходами заболевания и позволяющие более точно, чем стандартные клинико-морфологические факторы, выделить в популяции больных РМЖ подгруппы с неблагоприятным и благоприятным прогнозом (табл. 1). Эта информация может оказаться особенно ценной при планировании адъювантной терапии у больных с гормонозависимыми опухолями, у которых, как известно, вопрос о необходимости адъювантной химиотерапии в дополнение к гормонотерапии бывает крайне трудным.

Все представленные выше генные сигнатуры прошли независимую оценку в соответствующих ретроспективных исследованиях, два из них (MammaPrint® и Oncotype DX™) оцениваются в настоящее время в проспективных исследованиях (MINDACT и TAILORx).

Таким образом, индивидуализация лечения РМЖ, основанная на результатах молекулярно-генетических исследований, постепенно становится реальностью.

Хирургическое лечение

Исследования последних лет убедительно показали, что биопсия сентинальных лимфатических узлов должна быть стандартной методикой у больных операбельным раком РМЖ с клинически «негативными лимфатическими узлами». Она позволяет избежать выполнения травматичной подмышечной лимфаденэктомии без увеличения частоты локо-регионарных рецидивов, а также без ущерба для выживаемости больных.

В настоящее время изучается прогностическое значение микрометастазов в сентинальных лимфатических узлах, определение которых стало возможным благодаря внедрению в практику иммуногистохимических методов. В исследовании Hansen N.M. с соавт. 790 больных раком молочной железы были разделены на 4 группы в зависимости от состояния сентинальных лимфоузлов: 1) отсутствие опухолевых клеток, 2) микрометастазы ≤ 0,2 мм, 3) микрометастазы от 0,2 до 2 мм и 4) метастазы более 2 мм. Было показано, что выживаемость не различается в группах больных с отсутствием и наличием микрометастазов (<2 мм) в сентинальных лимфатических узлах. В то же время авторы подчеркивают, что с увеличением размеров метастазов в сентинальных лимфатических узлах возрастало количество больных, получавших адъювантную системную терапию, что также могло повлиять на отдаленные результаты лечения [18]. Таким образом, создаются предпосылки для отказа от подмышечной лимфаденэктомии при наличии микрометастазов в аксиллярных лимфатических узлах.

Еще более революционными представляются работы, изучающие возможность отказа от подмышечной лимфаденэктомии у больных с наличием макрометастазов в сентинальных лимфатических узлах. В проспективном исследовании ACSOG Z0011 проводилось изучение выживаемости больных с «положительными» сентинальными лимфатическими узлами, которым выполнялась подмышечная лимфаденэктомия, в сравнении с теми, которым данная процедура не выполнялась. При медиане времени наблюдения 6,3 года не было выявлено статистически значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости между двумя группами. Возможно, это также было связано с увеличением количества больных, получающих системную адъювантную терапию. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для выделения группы больных с положительными сентинальными лимфатическими узлами, у которых можно избежать выполнения подмышечной лимфаденэктомии без ущерба для выживаемости [13].

Лучевая терапия

Известно, что проведение лучевой терапии после органосохраняющих операций или мастэктомии позволяет

Таблица 1.
Прогностические генные сигнатуры (цитировано по Puztai L., 2008) [24]

Генный тест	Биологическая гипотеза	Количество генов	Оценка в проспективных исследованиях	Коммерческая доступность
Intrinsic subtype	Исход болезни	496	Нет	Нет
Rotterdam	Исход болезни	76	Нет	Нет
MammaPrint®	Исход болезни	70	Да (MINDACT)	Да
Oncotype DX™	Исход болезни	21	Да (TAILORx)	Да
Wound-response signature	Заживление раны и опухолевая прогрессия	512	Нет	Нет
Invasive gene signature	Стволовая клетка рака молочной железы	186	Нет	Нет
Genomic grade index	Молекулярная основа гистологической степени дифференцировки	242	Нет	Нет
Mammostrat™	Исход болезни	5	Нет	Да

снизить не только частоту местных рецидивов, но и улучшить показатели выживаемости больных. Согласно данным метаанализа EBTCG, послеоперационная лучевая терапия снизила риск локального рецидива на 19% за 5 лет, что, в свою очередь, обусловило снижение смертности от РМЖ на 5% за 15 лет, то есть на каждые 4 предотвращенные в течение 5 лет локальные рецидива приходилась жизнь одной пациентки, перешагнувшей 15-летний рубеж выживаемости [10]. В настоящее время ведется разработка методик, целью которых является уменьшение повреждающего действия лучевой терапии на миокард, а также удобство ее проведения. Одним из таких вариантов может быть сокращение длительности лучевой терапии за счет изменения режимов фракционирования. Канадские исследователи сообщают, что проведение короткого курса лучевой терапии более высокими дозами – режим гипофракционирования – может быть так же эффективен, как и стандартный режим. Больные были рандомизированы в две группы: в исследовательской группе проводилась лучевая терапия до суммарной дозы 42,5 гр за 16 фракций, в контрольной – 50 гр за 25 фракций. За 10 лет риск локального рецидива в группе гипофракционирования составил 6,2%, в группе стандартной терапии – 6,7%. Не было отмечено различий в 10-летних показателях смертности от сердечно-сосудистых заболеваний между двумя группами (1,5% и 1,9% для контрольной и экспериментальной групп соответственно) [29].

Лекарственная терапия

Таксаны

Доцетаксел и паклитаксел являются одними из наиболее эффективных препаратов при лечении раннего и метастатического РМЖ. В настоящее время продолжается поиск оптимальных режимов введения этих препаратов, а также разработка новых лекарственных форм. В частности, несмотря на то, что стандартный режим введения паклитаксела (175 мг/м² 3-часовая инфузия каждые 3 недели), казалось бы, давно определен, в исследовании CALGB 9840 было показано, что при еженедельном введении препарата в дозе 80 мг/м² отмечается статистически значимое увеличение частоты объективных эффектов (42% и 29%, $p=0,0004$), времени до прогрессирования (9 и 5 мес., $p<0,0001$) и медианы продолжительности жизни (24 и 12 мес., $p=0,0092$) по сравнению со стандартным 3-недельным режимом, правда, при некотором увеличении частоты нейротоксичности (24% и 12%) [26].

Наб-паклитаксел (ABI007) – это новая растворимая в воде лекарственная форма, представляющая собой наночастицу паклитаксела (~120 нм в диаметре), связанную с альбумином, естественным белком крови. Отказ от кремофора, содержащегося в традиционной лекарственной форме паклитаксела, значительно облегчает применение наб-паклитаксела, так как не требует специальных инфузионных систем и премедикации для профилактики аллергических реакций, а введение занимает всего 30 минут. В исследовании Gradishar W.J. с соавт. была пока-

зана более высокая эффективность наб-паклитаксела по сравнению с паклитакселом 175 мг/м² каждые 3 недели при метастатическом раке молочной железы: частота ответов составила 33% и 19% ($p=0,001$), время до прогрессирования – 23 и 16,9 ($p=0,006$) недель соответственно. Введение наб-паклитаксела сопровождалось меньшей частотой нейтропений (9% и 22%) при увеличении частоты сенсорных нейропатий (10% и 2%) [16]. В другом исследовании проводилось сравнение 3 режимов введения наб-паклитаксела: 1) 300 мг/м² каждые 3 недели, 2) 100 мг/м² еженедельно или 3) 150 мг/м² еженедельно; в качестве режима сравнения был выбран доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 недели. В исследовании участвовали больные метастатическим РМЖ, не получавшие ранее лечения по поводу диссеминированной болезни. Было отмечено статистически значимое увеличение времени до прогрессирования при назначении наб-паклитаксела в дозе 150 мг/м² еженедельно при сравнении с доцетакселом (12,9 и 7,5 мес. соответственно) [17].

Анти-HER-2 терапия

Согласно современной молекулярной классификации, выделяют HER-2/neu(+) РМЖ, т.е. вариант опухолей, в которых при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) на поверхности опухолевой клетки выявляется повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER-2/neu (erbB2) или определяется амплификация соответствующего кодирующего гена при флуоресцентной/хромогенной гибридизации *in situ* (FISH/CISH). Еще раз подчеркнем, что определение статуса HER-2/neu (с помощью ИГХ или FISH/CISH) является сегодня стандартной процедурой (по аналогии с ER и PgR), которая должна обязательно выполняться в рамках первичной диагностики. Больным HER-2/neu(+) РМЖ (ИГХ 3+ или FISH+) показано назначение различных вариантов так называемой анти-HER-2 терапии. Сегодня при распространенном РМЖ разрешено клиническое применение двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба.

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER-2/neu и в монорежиме обладает умеренной эффективностью при метастатическом РМЖ (частота объективных эффектов в первой линии терапии не превышает 30-40%). Добавление трастузумаба существенно увеличивает противоопухолевую эффективность химиотерапии антрациклинами, таксанами, винорельбином, капецитабином, препаратами платины и гемцитабином. Назначение этих препаратов совместно с трастузумабом в первой и последующих линиях химиотерапии (вплоть до пятой) позволяет достичь частоты объективных эффектов от 24 до 81%. Увеличение противоопухолевого эффекта при комбинации трастузумаба и химиопрепаратов сопровождается незначительным усилением токсичности. Исключение составляет кардиотоксичность, присущая трастузумабу и усиливающаяся при его совместном применении с другими кардиотоксичными препаратами, в первую очередь антрациклинами. В связи с этим лечение трастузумабом требует контроля

над сократительной способностью миокарда, особенно, если имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология или терапия антрациклинами в анамнезе [21]. Есть сообщения об эффективности и относительной безопасности совместного применения трастузумаба с липосомальным доксорубицином, который представляет собой наночастицы доксорубина, заключенные в полиэтиленгликолевую липосому; препарат обладает сходной с традиционным доксорубицином эффективностью и практически лишен кардиотоксических свойств [2].

Интересный ретроспективный анализ был проведен Dawood S.S. с соавт., которые проанализировали результаты лечения 2091 больной метастатическим РМЖ, получавшей лечение в период с 1991 по 2007 гг. Все больные были разделены на три группы: 1) HER-2/neu(-) вариант (1782 больных; 85,3%), 2) HER-2/neu(+) вариант без терапии трастузумабом в первой линии (118 больных; 5,6%), 3) HER-2/neu(+) вариант с терапией трастузумабом в первой линии (191 больная; 9,1%). При медиане времени наблюдения за больными 16,9 мес. 1-летняя выживаемость в HER-2/neu(-) группе составила 75,1%, в HER-2/neu(+) группе с терапией трастузумабом – 86,6% и в HER-2/neu(+) группе без терапии трастузумабом – 70,2%. Иными словами, терапия трастузумабом обеспечила снижение риска смерти среди больных HER-2/neu(+) РМЖ на 44% ($p < 0,0001$) по сравнению с больными HER-2/neu(-) РМЖ (!), т.е. добавление трастузумаба в схему лечения позволило изменить естественное течение HER-2/neu(+) РМЖ [8].

Трастузумаб позволил также существенно улучшить результаты адьювантной терапии HER-2/neu(+) РМЖ, снизив относительный риск прогрессирования на 25% при одновременном использовании с таксан-содержащими режимами. Сегодня трастузумаб является стандартным компонентом режимов лекарственной терапии раннего РМЖ. В настоящее время ведутся исследования по определению оптимальной продолжительности адьювантного назначения трастузумаба [1].

Лапатиниб – ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста 1 (HER-1) и 2 (HER-2/neu). Лапатиниб в монотерапии обладает умеренной эффективностью (частота объективных эффектов в первой линии лечения составила 38%) и минимальной токсичностью [15]. У больных метастатическим HER-2/neu(+) РМЖ, получавших ранее антрациклины, таксаны и трастузумаб, назначение лапатиниба совместно с капецитабином статистически значимо увеличило время до прогрессирования с 19 до 27 недель ($p = 0,001$) по сравнению с монотерапией капецитабином [5]. На основании полученных данных лапатиниб был зарегистрирован для лечения этой категории больных.

Добавление анти-HER-2 препаратов к эндокринной терапии (летрозолу и анастрозолу) при гормонозависимых опухолях также повышает эффективность последних, хотя в целом результаты не столь выразительны, как при химиотерапии [19, 20].

Крайне интересным представляется первый опыт использования комбинации трастузумаба и лапатиниба,

которые при совместном применении могут полностью блокировать erbB2 сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из них. В исследовании Blackwell K.L. с соавт. комбинация трастузумаба и лапатиниба позволила увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования в сравнении с монотерапией трастузумабом [4]. Несмотря на скромные результаты такого варианта лечения, подобный подход создает прецедент полного отказа от крайне неспецифичной и высокотоксичной химиотерапии и требует дальнейшего изучения, возможно, с привлечением других таргетных препаратов.

Целесообразность совместного назначения двух анти-HER-2 препаратов подтверждается и первыми результатами исследования NeoALTTO: комбинация трастузумаба и лапатиниба в сочетании с паклитакселом обеспечила достижение значительно большего числа полных морфологических регрессий (46,9%) по сравнению с режимами, в которых паклитаксел сочетался с каким-нибудь одним из этих препаратов (20,0% и 27,6%) [3].

Лечение базальноподобного/тройного негативного РМЖ

Выделение этого варианта РМЖ продиктовано молекулярно-биологическими (происхождение из наименее дифференцированных, возможно, даже стволовых клеток базального эпителия) и клиническими особенностями (крайне агрессивное течение). Суррогатным маркером базальноподобного РМЖ является отсутствие экспрессии ER, PgR и HER-2/neu (так называемый тройной негативный фенотип) [11]. С практической точки зрения это означает отсутствие мишеней для специфической эндокринной и анти-HER-2 терапии. По этой причине основным методом лечения данной категории больных пока остается химиотерапия. В настоящее время не получено данных, которые бы свидетельствовали о преимуществах какого-либо химиотерапевтического режима. В целом базальноподобные опухоли считаются химиочувствительными, особенно при использовании антрациклинов и таксанов. Сообщается о 24,2-45% полных морфологических регрессий при использовании подобных комбинаций в качестве предоперационной терапии [7, 25]. Однако прогноз больных с остаточной после предоперационной химиотерапии опухолью остается крайне неблагоприятным. С учетом высокой пролиферативной активности базальноподобных опухолей изучаются интенсифицированные режимы химиотерапии.

Известно, что тройной негативный фенотип имеют около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей молочных желез. При исследовании ДНК было показано, что характерной чертой базальноподобных опухолей также являются дефекты сигнального пути BRCA1, выраженная генетическая нестабильность, в частности высокая частота дупликаций и делеций ДНК преимущественно низкого уровня, что может свидетельствовать о нарушении механизмов репарации ДНК [11]. Биологическое сходство базальноподобного и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание использо-

вать аналогичные лечебные подходы, в частности направленные на поломки пути BRCA1. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины. Так, предоперационная терапия цисплатином в монорежиме позволила достичь полных морфологических регрессий у 21% больных с тройными негативными опухолями [27]. В исследовании Torrisi R. с участием больных местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом частота общих ответов составила 86%, а полных морфологических регрессий – 40% при проведении 4 курсов предоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим назначением 3 курсов лечения паклитакселом еженедельно [28].

Новым классом препаратов, активных при дефектах репарации ДНК, опосредованных дисфункцией BRCA1, являются ингибиторы PARP, поли(ADP-рибоза)полимеразы. PARP активирует восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая таким образом повреждение ДНК в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA-ассоциированном РМЖ. Учитывая сходство на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака, последний также может быть высоко чувствительным к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования. Обнадесительные результаты получены и в первых клинических исследованиях. Так в исследовании II фазы изучалась активность одного из ингибиторов PARP (BSI-201) в комбинации с гемцитабином и карбоплатином у больных тройным негативным РМЖ. По предварительным данным, добавление BSI-201 к химиотерапии привело к значительному улучшению контроля над болезнью (52 и 12%), выживаемости без прогрессирования (211 и 87 дней) и общей выживаемости (254 и 169 дней) [22].

Другими подходами к терапии базальноподобных опухолей могут быть воздействие на ангиогенез, использование киназных ингибиторов.

Костно-направленная терапия

В последние годы сформировался самостоятельный раздел, объединяющий различные вопросы коррекции патологических состояний костной системы у онкологических больных, а также появились препараты таргетного воздействия на костную ткань. Кроме того, результаты некоторых исследований позволяют сегодня обсуждать непосредственное противоопухолевое действие бисфосфонатов (в част-

ности золедроновой кислоты), которая раньше использовалась исключительно как средство, препятствующее остеолиту. В исследовании ABCSG-12 с участием 1803 больных РМЖ I-II стадий в пременопаузе и медианой времени наблюдения 47,8 мес. добавление к адъювантной гормональной терапии золедроновой кислоты снизило частоту возникновения рецидивов болезни на 3,2% и риск прогрессирования – на 36% (отношение рисков 0,64; 95% ДИ 0,46–0,91; $p=0,01$), причем в том числе за счет снижения частоты висцеральных метастазов (!) [14]. Эти данные, однако, не были подтверждены в другом крупном исследовании AZURE, в котором приняли участие 3360 больных РМЖ II-III стадий: при медиане времени наблюдения 59 мес. выигрыша в безрецидивной выживаемости при назначении золедроновой кислоты в дополнение к адъювантной гормонотерапии получено не было [6]. В связи с противоречиями в полученных данных золедроновая кислота пока не рекомендуется в качестве адъюванта в рутинной практике, однако, вопрос требует дальнейшего изучения.

Перечень препаратов костно-направленного действия пополнился в последние годы ингибиторами RANK-лиганда. Расшифровка ключевой роли RANK-L в процессах костной деструкции позволила использовать этот белок в качестве мишени при создании препаратов соответствующей направленности. Одним из таких препаратов является AMG-162 (деносуаб), представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом ($K_d=3410M$) и специфичностью к RANK-L, которое может связывать и нейтрализовать активность RANK-L, тем самым подавляя функциональную активность остеокластов и ингибируя процесс резорбции кости. В настоящее время эффективность деносуаба доказана как у больных с костными метастазами злокачественных новообразований, так и у здоровых лиц в качестве средства профилактики снижения плотности костной ткани [12]; в США и Европейском Союзе препарат одобрен пока как средство профилактики остеопороза.

Заключение

Таким образом, в последние годы сохранялась общая тенденция в лечении РМЖ – переход от максимально переносимого к минимальному эффективному объему. Важнейшей чертой современных исследований по-прежнему остается стремление к индивидуализации терапии, в основе которой лежит все более глубокое понимание молекулярно-биологических основ канцерогенеза и использование новейших достижений современной науки, в том числе нанотехнологий.

Список литературы

1. Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – т.11. – №3. – С.182-191.
2. Andreopoulou E, Gaiotti D, Kim E. et al. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer // Clin. Breast. Cancer. – 2007. – №7. – P.690-696.
3. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H. et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer // SABCS. – 2010. – Abstrac. – P.291.

4. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010, Mar.1. – Vol.28(7). – P.1124-1130.
5. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2008. – Vol.12(3). – P.533-543.
6. Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. Adjuvant treatment with Zoledronic acid in stage II-III breast cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04) // Cancer Res. – 2010. – Vol.70(24 suppl.). – Abstr. – P.4-5.
7. Darb-Esfabani S, Loibl S, Müller BM, et al. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy // Breast Cancer Res. – 2009. – Vol.11(5). – P.69.
8. Dawood SS, Kristine B, Hortobagay GN, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional based review // Proc. ASCO. – 2008. – Vol.26, №15S. – abstr.1018.
9. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8thed Philadelphia // J.B. Lippincott. – 2008. – P.1634.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.2087-2106.
11. Emad A, Rakha, Jorge S, Reis-Filho et al. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.2568-2581.
12. George S, Brenner A, Sarantopoulos J, et al. RANK Ligand: Effects of inhibition // Curr. Oncol. Rep. – 2010. – Vol.12. – P.80-86.
13. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – 69s (suppl; abstr CRA506).
14. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.360(7). – P.679-691.
15. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as firstline therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.2999-3005.
16. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23(31). – P.7794-7803.
17. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27(22). – P.3611-3619.
18. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27(28). – P.4679-4684.
19. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2009, Sep. 28.
20. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, 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. – Vol.27(33). – P.5529-5537.
21. Longo R, Torino F, Gasparini G. Targeted therapy of breast cancer // Current Pharmaceutical Design. – 2007. – Vol.13. – P.497-517.
22. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippin J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial [abstract 3] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.18.
23. Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer // The Oncologist. – 2011. – Vol.16(suppl 1). – P.61-70.
24. Pusztai L. Current status of prognostic profiling in breast cancer // The Oncologist. – 2008. – Vol.13. – P.350-360.
25. Rouzier R, Perou C, Symmans W, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol.11. – P.5678-5685.
26. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840 // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26(10). – P.1642-9.
27. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(7). – P.1145-1153.
28. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel // Cancer Chemother Pharmacol. – 2008. – Vol.62. – P.667-672.
29. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol.362(6). – P.513-520.