

ФГБУ
НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
МЗ РФ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

В.Ф. Семиглазов

Уже стало историей понятие о том, что рак молочной железы является гетерогенным заболеванием с существенными отличиями на генетическом и эпигенетическом уровнях.

Введение

На прошедшей в Москве в феврале 2015 г. Большой конференции RUSSCO доктор Хант [1] заявила о том, что существующая система стадирования TNM не идеальна в отношении определения прогноза больных раком молочной железы и дала оценку шести систем стадирования, в которых дополнительно к стадии по TNM вводились критерии, оценивающие биологические особенности опухоли (экспрессия рецепторов стероидных гормонов, HER2, степени злокачественности). Совершенно очевидно, что автор путает и смешивает два разных понятия: клинко-анатомическую оценку степени (стадии) распространения опухолевого процесса и создание прогностической модели, включающей в себя глубинные биологические (генетические и эпигенетические) признаки, определяющие течение и исход заболевания в рамках любой TNM стадии.

Система TNM была создана для того, чтобы клиницисты разных центров и стран «говорили на одном языке». Она постоянно развивается и уточняется как клинко-анатомическое понятие (к примеру, прогностическое значение микро- и макрометастазов в сигнальных лимфоузлах и т.п.).

К тому же основная проблема в онкологии заключается не в отсутствии надежных прогностических признаков, а в поиске предиктивных маркеров или систем, предсказывающих точно чувствительность к системным видам лечения, определяющих в основном улучшение выживаемости пациентов с РМЖ.

Уже стало историей понятие о том, что рак молочной железы является гетерогенным заболеванием с существенными отличиями на генетическом и эпигенетическом уровнях.

Подтипы рака молочной железы

Экстенсивный геномный анализ опухолей больных РМЖ открыл четыре когерентные (последовательные) группы [2], схожие с биологическими подтипами, определяемыми профилированием геной экспрессии [3]. Подтипы РМЖ могут быть определены мультипараметрическими молекулярными тестами, такими как PAM-50 [4] или Mamma Print/Blue Print [5]. Поскольку в большинстве стран мира такие тесты неприменимы из-за логистических или финансовых причин, разработаны суррогатные подходы, использующие приемлемые иммуногистохимические (ИГХ) тесты для рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki67 и HER2, хотя с меньшей прогностической информацией, чем молекулярное тестирование [6, 7]. Стандартные патоморфологические характеристики представляются адекватными для выделения клинически полезных групп, таких как трижды-негативный, HER2 – позитивный – гормон-рецептор негативный и HER2 – позитивный – гормон-рецептор позитивный РМЖ, для которых лечебные рекомендации обычно не являются спорными. Зато наиболее часто возникают споры при выборе лечения пациентов с «люминальным» заболеванием, определяемым наличием ER и/или PgR, когда клиницисты стремятся избежать как избыточного, так и недостаточного лечения.

Различные мультипараметрические оценки молекулярных маркеров всегда включают гены, отражающие пролиферативную активность. Поэтому можно полагать, что прогностическая информация в этих тестах в основном зависит от включенных пролиферативных генов [8]. Иммуногистохимическое измерение

пролиферативной активности, использующее оценку Ki-67, оказалось спорным. При этом мало сомнений, что измерение Ki-67 обеспечивает надежную прогностическую информацию [9], и высокий уровень Ki-67 предсказывает пользу от дополнительной цитотоксической химиотерапии [10]. Однако определение единственного (стандартного) полезного «разделительного среза» (cut-point) оказалось пока невозможным из-за остающихся аналитических барьеров [11, 12].

Различия между явно гормоночувствительными, низкопролиферативными и прогностически благоприятными «люминальными А» и менее эндокриночувствительными, высокопролиферативными с более худшим прогнозом «люминальными В (HER2 – негативными)» опухолями могут быть определены при помощи иммуногистохимической оценки (ИГХ) рецепторов стероидных гормонов (ER, PgR) и уровня Ki-67, хотя для использования Ki-67 необходимо знание местных лабораторных значений. Понимая, что ИГХ тесты не вполне точно определяют истинные подтипы РМЖ, всё же явное большинство Панели экспертов St. Gallen, 2015 [13] не считают, что мультипараметрические молекулярные маркеры необходимы для выявления данных различий. Большинство членов Панели для определения «люминальных В (HER2 – негативных)» опухолей готовы принять пороговое значение Ki-67 в пределах от 20 до 29%. Только четверть членов Панели считает, что определение подтипа опухоли может быть заменено шкалами риска, рассчитанными с помощью мультипараметрических молекулярных маркеров.

Местно-регионарное лечение

Становится ясным, что локальный контроль представляет собой своего рода функцию, определяющуюся размером опухоли, состоянием регионарных лимфоузлов, биологией заболевания и использованием системных видов лечения. В последние годы прослеживается отчетливая тенденция к более частому выполнению органосохраняющего лечения не только при клинически ранних стадиях заболевания, но и при первично более распространенных опухолях (cT1-2N1, cT3N0M0) после успешного неoadъювантного системного лечения.

Основываясь на мета-анализе крупных клинических испытаний, Общество хирургической онкологии (SSO) и Американское общество терапевтической радиационной онкологии (ASTRO) разработали «мультидисциплинарный консенсус-документ» об оптимальных хирургических краях при проведении органосохраняющего лечения [14]. В этом документе указывается, что хирургические края более широкие, чем отсутствие красителя на инвазивных опухолевых клетках или на клетках протоковой карциномы in situ (DCIS), не сокращает частоту местных рецидивов, а рутинное выполнение резекции для того, чтобы получить более широкие края, не показано [15].

Те же требования к «чистоте» хирургического края должны применяться после неoadъювантной системной

терапии. Подавляющее большинство членов Панели St. Gallen, 2015 согласилось, что при мультифокальных и мультицентричных опухолях возможно выполнение органосохраняющей операции, при условии достижения чистых краев резекции и планировании в дальнейшем лучевой терапии оставшейся ткани молочной железы.

Изменения в хирургическом лечении касаются также и объема подмышечной диссекции. Основополагающее исследование ACOSOG Z 1071 продемонстрировало, что полная аксиллярная диссекция не нужна пациентам с клинически негативными лимфоузлами (cN0), у которых при выполнении органосохраняющих операций выявлялись метастазы в 1-2 сигнальных лимфатических узлах [16]. Испытания AMAROS [17] и OTOSAR [18], оценивавшие значение лучевой терапии как альтернативу полной аксиллярной диссекции у пациентов с макростатитами в 1-2 сигнальных лимфатических узлах, не выявили отличий в частоте регионарных рецидивов и выживаемости по сравнению с полной диссекцией лимфоузлов всех уровней. Становится ясным, что микроскопическое поражение подмышечных лимфоузлов может успешно контролироваться лучевой терапией меньшими дозами и проведением системной терапии, характер которой определяется биологическим подтипом заболевания.

Лучевая терапия

Рандомизированные испытания показали, что лучевая терапия на грудную стенку и региональные лимфоузлы снижает риск рецидива и смерти от РМЖ у пациентов с метастатическими лимфоузлами [19]. Остается неясной роль лучевой терапии у пациентов с ограниченным поражением (1-3 лимфоузла). Однако недавний обзор EBCTCG [20] продемонстрировал, что лучевая терапия снижает риск местно-регионарного рецидива и смерти от РМЖ (HR=0,78, p=0,01) у пациентов с 1-3 позитивными (pN+) подмышечными лимфоузлами.

Роль регионарной лучевой терапии в дополнение к облучению всей молочной железы после органосохраняющих операций у пациентов с N+ РМЖ недавно оценена в двух рандомизированных испытаниях. При среднем периоде наблюдения 10 лет было показано, что облучение регионарных лимфоузлов снизило общую частоту рецидивов (HR=0,89, p=0,04) и смертность от РМЖ [19, 21]. Основываясь на результатах этих двух новейших исследований, резонно рекомендовать проведение местно-регионарной лучевой терапии после мастэктомии и органосохраняющих операций у пациентов с 1-3 метастатическими лимфоузлами. При современной технологии лучевой терапии такое лечение ассоциируется с умеренным увеличением риска «пневмонитов», отека верхней конечности и кардиологической патологии.

Курсы гипофракционированной лучевой терапии считаются адекватными независимо от возраста пациентов без предшествующей химиотерапии или без клинически вовлеченных лимфатических узлов. Незначительное большинство членов Панели St. Gallen, 2015 (51%) одоб-

ряет применение гипофракционированной лучевой терапии для пациентов с метастатическими подмышечными лимфоузлами или получавших предшествующую химиотерапию.

С целью дальнейшего усовершенствования радиотерапии РМЖ в последние годы проведен ряд исследований «акселерированного парциального облучения молочной железы» [APBI], оценивающих концентрацию радиационной дозы вблизи и в самом ложе опухоли. Ранние результаты APBI оказались разочаровывающими. Так, промежуточный отчет испытания RAPID [22], сравнивающего стандартную лучевую терапию всей молочной железы (WBRT) с APBI (38,5 Гр за 10 фракций [2 в день]), показал менее удовлетворительные косметические результаты получивших APBI. Интраоперационная электронная терапия [IORT], оцененная в испытании ELIOT в сравнении со стандартной лучевой терапией всей молочной железы [WBRT], привела к ухудшению локального контроля [23]. В испытании TARGIT A также указывается на снижение локального контроля при использовании IORT в сравнении с WBRT [24], хотя абсолютные отличия небольшие, и требуются более длительные сроки наблюдения.

Адьювантная эндокринотерапия у пременопаузальных женщин

Результаты исследований SOFT и TEXT показали, что пременопаузальным женщинам с гормон-рецептор-положительными опухолями комбинация овариальной супрессии (triptorelin) и тамоксифена или овариальной супрессии и ингибиторов ароматазы должна быть рассмотрена только при высоком риске рецидива, а именно у женщин, оставшихся в пременопаузе после завершения химиотерапии, с массивным поражением лимфатических узлов и у женщин моложе 35 лет [25-27].

Учитывая потенциальную долгосрочную токсичность супрессии овариальной функции (OFS) и отсутствие явных улучшений выживаемости благодаря этим стратегиям и, даже, некоторого ухудшения общей выживаемости, судя по Австрийскому испытанию ABCSG 12, использовавшему OFS + анастрозол [28], следует строго учитывать и предпочтения пациента при решении вопроса о применении OFS.

Адьювантная эндокринотерапия постменопаузальных больных

Панель экспертов St. Gallen, 2015 практически единогласно считает, что некоторые пациенты в постменопаузе могут получать только тамоксифен. Тем не менее, практически все члены Панели рассматривают метастатическое поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов, 3-ю степень злокачественности или высокий индекс Ki-67 в качестве факторов в пользу назначения ингибиторов ароматазы (ИА). Почти 3/4 членов Панели (71,5%) также считают, что HER2-позитивный статус опухоли может являться основанием в пользу включения ингибиторов ароматазы. Панель практически единогласно

выступила за то, что у пациентов высокого риска рецидива необходимо раннее (up-front) назначение ингибиторов ароматазы, в то время как в отношении раннего назначения ингибиторов ароматазы всем больным мнение Панели разделилось почти поровну. Панель одобряет при необходимости переключение с ингибиторов ароматазы на тамоксифен после 2 лет терапии.

После 5 лет терапии тамоксифеном пациентам с первичным РМЖ с регионарными метастазами (pN+) следует продолжить эндокринотерапию до 10 лет независимо от менопаузального статуса. Подавляющее большинство членов Панели выступает за продолжение эндокринотерапии до 10 лет пациентам с опухолями 3-й степени злокачественности, высоким Ki-67 и пременопаузальным пациентам, у которых после 5 лет терапии тамоксифеном наступила менопауза.

Адьювантная цитотоксическая химиотерапия

Несмотря на результаты Оксфордского обзора [29], Панель почти единодушно высказала мнение о том, что относительными показаниями для включения адьювантной цитотоксической химиотерапии для пациентов с «люминальными» типами заболевания являются: 3-я степень гистологической злокачественности, метастазы в 4 и более лимфоузлах, низкое окрашивание гормональных рецепторов, высокий Ki67, экстенсивная лимфососудистая инвазия. Большинство экспертов не считает, что метастатическое вовлечение 1-3 лимфоузлов или возраст моложе 35 лет являются абсолютными показаниями для такого лечения.

Подавляющее большинство членов Панели считают, что «люминальный А» подтип опухоли менее чувствителен к химиотерапии, и не рекомендуют добавлять данный вид лечения таким больным, основываясь на размере опухоли (категории T), наличии лимфоваскулярной инвазии или 1-3 метастатических лимфатических узлов. Однако Панель считает необходимым ставить вопрос о назначении химиотерапии у больных с 4 и более метастатическими лимфатическими узлами, опасаясь «недолечения» (under-treatment) таких пациентов.

Панель не считает, что химиотерапия должна быть рекомендована всем больным с «люминальным В» подтипом РМЖ. В частности, в химиотерапии не нуждаются больные с низкими значениями шкалы риска Oncotype DX®, MammaPrint®, PAM-50 ROR® или EndoPredict®. Мнение экспертов разделилось поровну в отношении показаний к химиотерапии при промежуточных значениях шкалы риска Oncotype DX®.

При «люминальном В» РМЖ эксперты рекомендуют при наличии показаний к химиотерапии включение антрациклинов и таксанов. При люминальном А подтипе рекомендуются «старые» режимы, такие как AC и CMF [30]. Некоторые эксперты считают, что больным группы высокого риска предпочтительнее дозо-уплотненные режимы химиотерапии с поддержкой гранулоцит-колониестимулирующими факторами (Г-КСФ).

Панель St. Gallen, 2015 считает, что при трижды-негативном РМЖ химиотерапия должна включать антрациклины и таксаны. Несмотря на отсутствие доказательств из рандомизированных испытаний, Панель рассматривает платино-содержащие схемы химиотерапии только при наличии мутации BRCA, однако большинство членов Панели считают, что стандартная антрациклин- и таксансодержащая химиотерапия необходима всем таким пациентам. Платиносодержащие режимы не должны использоваться рутинно у пациентов без мутации BRCA. В отношении значения дозо-уплотнённой химиотерапии с поддержкой факторами роста мнение экспертов разделилось.

Панель почти единогласно считает, что пациентам с HER2-положительным РМЖ II стадии необходима химиотерапия, содержащая антрациклины и таксаны с анти-HER2 терапией, причем при химиотерапии таксанами анти-HER2 терапия должна быть назначена одновременно.

Панель отдельно рассмотрела тактику лечения пациентов с I стадией HER2-положительного РМЖ. Подавляющее большинство считает, что анти-HER2 терапия не требуется при опухолях категории T1a, в то время как большинство считает необходимым назначить данный вид лечения при опухолях T1b, и все члены Панели рекомендуют анти-HER2 терапию больным с опухолями категории T1c. Подавляющее большинство (64,9%) экспертов рассматривают комбинацию паклитаксела и трастузумаба без антрациклинов как приемлемый вариант лечения больных I стадии с максимальным размером опухоли до 1 см.

Неoadъювантная системная терапия

Панель в целом не поддерживает неoadъювантную цитотоксическую химиотерапию при «люминальном А» РМЖ, но рассматривает данный вид лечения с целью выполнения в дальнейшем органосохраняющей операции. В отношении такой тактики у пациентов с «люминальным В» (HER2-отрицательным) РМЖ мнение экспертов разделилось. Однако менее половины членов Панели (45,9%) рекомендовали бы такое лечение в большинстве случаев.

При HER2-положительном РМЖ II стадии большинство членов Панели поддерживает двойную анти-HER2 терапию трастузумабом и пертузумабом в сочетании с таксансодержащей химиотерапией, причем наиболее предпочтительно данный вид лечения назначать после антрациклинов (97,2% экспертов).

Большинство членов Панели считает необходимым назначение больным трижды негативным РМЖ антрациклин / таксансодержащей химиотерапии и не поддерживает использование высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами или применение препаратов платины.

Панель считает, что неoadъювантная эндокринотерапия без цитотоксической химиотерапии является приемлемым вариантом лечения постменопаузальных больных с гормон-рецептор-положительным люминальным А подтипом РМЖ. Неoadъювантная эндокринотерапия у

женщин в постменопаузе с «люминальным А» подтипом РМЖ с целью выполнения в дальнейшем органосохраняющей операции является более длительным видом лечения по сравнению с цитотоксической неoadъювантной терапией. Панель считает, что такое лечение должно быть продолжено до 4-8 месяцев или хотя бы до максимального ответа.

Резюме

Мета-анализ серии исследований хирургического лечения показал, что нет дополнительной пользы от расширения краев резекции выше, чем «отсутствие красителя на инвазивной опухоли или на протоковой карциноме in situ» (“no ink on invasive tumour or DCIS”), включая пациентов с лобулярным раком, экстенсивным внутрипротоковым компонентом, молодого возраста и с неблагоприятным биологическим подтипом.

Подмышечную диссекцию можно избежать у пациентов с одним или двумя метастатическими сигнальными лимфоузлами (при условии проведения послеоперационной лучевой терапии на аксиллярную область).

Большинство пациентов с трижды негативным заболеванием должны получать адъювантную цитотоксическую химиотерапию, содержащую антрациклины и таксаны. Платиносодержащая терапия может рассматриваться у пациентов с мутацией BRCA. У пациентов с HER2 – положительным заболеванием, с размером опухоли меньше 2 см (pT1b-cN0M0) эксперты Панели рекомендуют неантрациклиновые режимы, включающие паклитаксел и трастузумаб в течение одного года, в то время как при более распространенном заболевании лечение должно начинаться с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба.

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER2-негативным заболеванием существует спектр различных видов терапии в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической химиотерапии. Пациенты низкого риска с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный А) могут быть адекватно лечены с помощью одной эндокринотерапии в соответствии с менопаузальным статусом. Сопоставления относительного уровня экспрессии гормональных рецепторов и пролиферативной активности являются важными в определении прогноза и необходимости адъювантной химиотерапии. Мультипараметрические или ИГХ оценки способны идентифицировать группу пациентов с настолько благоприятным прогнозом, что даже если химиотерапия эффективна, польза её настолько мала, что не перевешивает риски. Пациенты с отягченными анатомическими признаками (крупная T4 опухоль, метастазы в четырех и более лимфоузлах), а также с высоким Ki-67, низким уровнем гормональных рецепторов, даже при благоприятных результатах молекулярных мультипараметрических оценок, могут иметь достаточно высокий риск рецидива заболевания, и для них оправдано проведение адъювантной химиотерапии.

Список литературы

1. Хант К. Система стадирования рака молочной железы: нужно ли пересчитать? // Онкология сегодня. – 2015. – N1(10). – С.14.
2. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // Nature. –2012. – Vol.490. – P.61-70.
3. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // Proc Natl Acad Sci U S A. –2001. – Vol.98. –P.10869-10874.
4. Bastien R.R., Rodriguez-Lescure A., Ebbert M.T. et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers // BMC Med Genomics. –2012. –Vol.5. – P.44; doi: 10.1186/1755-8794-5-44.
5. Bayraktar S., Royce M., Stork-Sloots L. et al. Molecular subtyping predict pathologic tumor response in early-stage breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus capecitabine with or without trastuzumab// Med. Oncol. –2014. – Vol.31. – P.163-173.
6. Prat A., Cheang M.C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol.31. – P.203-209.
7. Nielsen T.O., Parker J.S., Leung S. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer // Clin Cancer Res. –2010. – Vol.16. – P.5222-5232.
8. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures // Breast Cancer Res. – 2008. – Vol.10. – P.65.
9. de Azambuja E., Cardoso F., de C.G., Jr. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients // Brit. J. Cancer. – 2007. – Vol.96. – P.1504-1513.
10. Criscitiello C., Disalvatore D., De Laurentiis M. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer // Breast. – 2014; vol.23: pp.69-75.
11. Denkert C., von M.G. Reply to Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker! Ann Oncol 2014; vol.25: pp.542-543.
12. Polley M.Y., Leung S.C., McShane L.M. et al. An international Ki67 reproducibility study. J Natl Cancer Inst 2013; vol.105: pp.1897-1906.
13. Coates A.S. et al. Evolution of the St. Gallen process for the optimal treatment of women with breast cancer. The Breast 2015. – Vol.24 (supp1), PG 0.1.
14. Houssami N., Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us // J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol.110. – P.2-7.
15. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole- breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2014. –Vol.32. – P.1507-1515.
16. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis // JAMA: The Journal of the American Medical Association. – 2011. – Vol.305. – P.569-575.
17. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol.15. – P.1303-1310.
18. Galimberti V. Feasibility of sentinel node biopsy in breast cancer after neoadjuvant treatment // The Breast. – 2015. – Vol.24. – supp1. – PG 9.02.
19. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol.362(6). – P.513-520.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Darby S, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // Lancet. – 2014. – Vol.383(9935). – P.2127-2135.
21. Whelan T. Evolving standarts in breast cancer radiotherapy: who should receive locoregional RT? // The Breast. –2015. – Vol.24. (supp1). – PG 10.02.
22. Olivetto I.A., Whelan T.J., Parpia S. et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID. A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three dimensional conformal external beam irradiation therapy // J. Clin. Oncol. –2013. – Vol.31. – P.4038-4045.
23. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy vs external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomized controlled equivalence trial // Lancet Oncol. – 2013. – Vol.14. – P.1269-1277.
24. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: 5 year results for local control and overall survival from TARGIT-A randomized trial // Lancet. – 2014. – Vol.383. – P.603-613.
25. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.371. – P.107-118.

26. Francis PA, Regan MM, Fleming GF. *et al.* Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol.372. – P.436-446.
27. Davidson N. Endocrine therapy for premenopausal women: type and duration // The Breast. – 2015. – Vol.24 (supp.1). – PG 11.01
28. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H. *et al.* Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifene versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the ABCG12 Trial 12 // Ann Oncol. –2015. – Vol.26. – P.313-20.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomised trials // Lancet. – 2012. – Vol.379. – P.432-444.
30. Hart CD, DiLeo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes // The Breast. – 2015. – Vol. 24 (supp1.). –PG 12.02.