

## Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы)

**Н.И. Мехтиева**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Нияр Исмаиловна Мехтиева [Ladymed77@hotmail.com](mailto:Ladymed77@hotmail.com)

*В статье рассматриваются современные методы диагностики и лечения первично операбельного рака молочной железы с учетом молекулярно-биологического профиля опухоли.*

**Ключевые слова:** первично операбельный рак молочной железы, хирургическое лечение, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия

**Для цитирования:** Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):24–34.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34

### The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer

**N.I. Mekhtieva**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

*The article considers the modern methods of diagnosis and treatment of primary operable breast cancer depending on molecular biological profile of the tumor.*

**Key words:** primary operable breast cancer, surgical treatment, chemotherapy, hormoneotherapy, targeted therapy, radiotherapy

**For citation:** Mekhtieva N.I. The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):24–34.

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности женщин развитых экономических стран. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев РМЖ. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность от него — 21,5 случая на 100 тыс. женщин в год. В 2015 г. в России диагностировано 67 тыс. случаев этого заболевания [1].

Первично операбельный РМЖ — условное понятие, выделенное специально для клинической практики хирургов-онкологов. К нему относят РМЖ I–IIb стадий при T1 или T2, N0 или N1 при отсутствии отдаленных метастазов (M0). Данное определение позволяет на дооперационном этапе спланировать объем хирургического и комплексного лечения с учетом современных подходов к проблеме РМЖ, однако оно основано лишь на клинико-патологической классификации без учета внутреннего деления РМЖ на подтипы и подгруппы [2–6]. В 2000 г. была предложена молекулярно-генетическая классификация РМЖ,

которая легла в основу назначения рациональной тактики лечения [7].

#### Молекулярные подтипы рака молочной железы

Определение подтипов РМЖ значительно облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе характеризуются многими факторами риска и прогнозирующими признаками, которые использовались по отдельности в предыдущих рекомендациях. Последние предложенные рекомендации по выбору адъювантного системного лечения в специфических популяциях пациенток основывались на определении внутренних биологических подтипов с разным ответом на системную и местную терапию [8, 9].

Люминальные эстроген-рецептор-положительные опухоли характеризуются относительно высокой экспрессией многих генов. Уровни экспрессии и пролиферации являются наиболее заметными различиями между люминальными А и В подтипами РМЖ. Люминальный подтип А связан с наивысшей экспрессией

кластера генов рецепторов эстрогена и низкой экспрессией маркеров пролиферации [10–13].

При люминальном подтипе В наблюдаются сниженная экспрессия рецепторов гормонов, повышенная — маркеров пролиферации и более высокая степень гистологической злокачественности, чем при люминальном подтипе А. Для подтипа В характерны более неблагоприятный прогноз и другой профиль ответа на гормоно- и химиотерапию. Несмотря на то что люминальные подтипы рака во многом схожи, исследования последних лет показали, что люминальный РМЖ подтипов А и В следует рассматривать как различные заболевания со специфическими онкогенами, но не как пролиферативную разновидность люминальных опухолей [14, 15].

Опухоли с фенотипом HER2/neu<sup>+</sup> встречаются у больных молодого возраста (до 40 лет), характеризуются множественным метастатическим поражением лимфатических узлов, отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, более высоким уровнем экспрессии антигена Ki-67. Такие фенотипы опухоли, имеющие набор неблагоприятных факторов, обладают более агрессивным злокачественным течением и являются неблагоприятными в плане не только прогноза клинического течения, но и ответа на специальное лечение, что может потребовать проведения полихимиотерапии в адъювантном режиме [16].

Тройной негативный РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также отсутствием гиперэкспрессии HER2/neu, встречается у 8–20 % больных РМЖ и представляет собой агрессивную форму заболевания. Эпидемиологические и клинические характеристики, отличающие его от других подтипов, включают молодой возраст на момент постановки диагноза, более высокий риск рецидива, несмотря на повышенную чувствительность к химиотерапии, и более частое метастазирование в легкие и головной мозг [17–19].

Наиболее благоприятным является люминальный А подтип, который характеризуется (при I стадии) минимальной долей рецидивов (6,5 %; доля отдаленных метастазов — 1,6 %), максимальным сроком до прогрессирования (48 мес) и лучшими показателями 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (97,2 и 93,8 % соответственно). Риск возникновения рецидива болезни повышен в 1,3 раза при люминальных В подтипах РМЖ, в 2,3 раза — при тройном негативном подтипе и в 6 раз — при HER2-положительном нелюминальном подтипе, что приводит к существенно большей частоте рецидивов болезни и худшим показателям безрецидивной выживаемости. Адъювантная лекарственная терапия с учетом биологического подтипа РМЖ позволяет уменьшить риск дальнейшего прогрессирования на 74 % и компенсировать негативное влияние других клинических и морфологических факторов [20].

### Методы диагностики рака молочной железы

К инструментальным методам исследования, преимущественно применяемым при диагностике РМЖ, относят маммографию (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы и зон регионарного метастазирования, печени и органов малого таза, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез, тонкоигольную биопсию с гистологическим исследованием полученных образцов ткани [21].

РМЖ не имеет абсолютно патогномоничных признаков при УЗИ. Эхографически в 78,9 % случаев РМЖ выглядит как гипоехогенное образование, в 21,1 % — как изоэхогенное. Высокая частота диагностики (54,9 %) РМЖ в образованиях размером до 2 см указывает на необходимость проведения УЗИ [22].

При новообразованиях молочной железы размером <10 мм УЗИ характеризуется высокой специфичностью — 100 %, но низкой чувствительностью и точностью — 57 и 82 % соответственно. У лиц моложе 40 лет предпочтительна эхография, включая исследование сигнального лимфатического узла и скинтиграфию молочных желез (СМЖ) [23].

При ММГ у лиц моложе 40 лет в 31 % случаев единственным проявлением являются микрокальцинаты [24].

Чувствительность ММГ в сочетании с УЗИ в выявлении множественных очагов рака составляет 42 %, точность — 64 %. При МРТ эти показатели равны 100 и 92 % соответственно ( $p = 0,05$ ). МРТ считают наиболее информативным методом выявления множественных узлов опухоли при РМЖ [25].

Ультразвуковая компрессионная эластография позволяет определять изменения жесткости ткани при различных видах новообразований молочной железы, и ее применение позволяет усовершенствовать их диагностику. Чувствительность, специфичность и точность метода эластографии сдвиговой волной в диагностике РМЖ составляют 100, 88 и 94 % соответственно. Метод характеризуется простотой выполнения, не требует специальных навыков и больших временных затрат, что имеет большое значение в клинической практике [26–28].

Таким образом, клинически обоснованная комбинация лучевых методов, УЗИ и рентгеновской ММГ является неперенным условием современного подхода к ранней диагностике РМЖ с учетом возрастных и конституциональных особенностей.

Чувствительность, специфичность и общая точность СМЖ составляют 96, 94 и 95 % соответственно. Современные методы СМЖ обеспечивают высокую чувствительность (88–96 %) и точность при выявлении РМЖ любого диаметра, а использование дополнительных диагностических критериев, в частности

полуколичественного коэффициента накопления радиофармацевтического препарата в опухоли, позволяет существенно (до 94 %) повысить специфичность диагностических заключений [29].

Сравнительный анализ ММГ и СМЖ в диагностике мультицентрического РМЖ доказал более высокую диагностическую ценность СМЖ в выявлении и предоперационной оценке мультицентрической формы РМЖ по сравнению с ММГ. Чувствительность и специфичность ММГ в выявлении многофокусности составили 9,1 и 93,5 %, а СМЖ – 81,8 и 91,1 % соответственно. Таким образом, данные СМЖ могут привести в некоторых случаях к изменению объема хирургического вмешательства [30].

В настоящий момент магнитно-резонансная ММГ обладает самой высокой чувствительностью выявления новообразований у женщин на фоне хорошо развитой железистой ткани. МРТ с динамическим контрастным усилением позволяет достоверно выявлять васкуляризованные новообразования молочных желез, проводить дифференциальную диагностику. Обладая высокой чувствительностью в диагностике РМЖ, магнитно-резонансная ММГ приобретает все большую популярность в скрининге у женщин из групп риска [31, 32]. Однако члены экспертной группы 13-й Международной конференции по раку молочной железы St. Gallen (2013) посчитали, что МРТ не должна быть рутинным методом диагностики впервые выявляемого РМЖ [2].

Для выявления РМЖ предлагается использовать высокоразрешающую позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) молочных желез. В ряде исследований продемонстрировано преимущество позитронно-эмиссионной ММГ над ПЭТ всего тела и ПЭТ/КТ в выявлении опухолей молочной железы, в том числе дополнительных ипсилатеральных опухолей и опухолей размером <1 см [33]. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой является эффективной альтернативой МРТ в предоперационном планировании лечения РМЖ, причем на результаты исследования не влияют менопаузальный/гормональный статус и плотность молочной железы [34].

Чувствительность цитологического метода в диагностике новообразований молочной железы составляет 99,1 %, специфичность – 93,5 %, точность – 98 %. Неинформативный материал получают в 13,5 % наблюдений. Основными факторами, снижающими эффективность цитологического метода исследования, являются получение неинформативного материала и трудности проведения дифференциальной цитоморфологической диагностики [35]. Прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем позволяет установить диагноз РМЖ на доклинической стадии развития опухоли. Данный метод относительно прост, малоинвазивен

и экономически целесообразен, частота диагностики рака в новообразованиях молочной железы составляет 95 % [36].

### Лечение первично операбельного рака молочной железы

**Хирургический метод лечения.** Процесс снижения объема хирургического лечения РМЖ на начальных стадиях заболевания начал активно развиваться еще в 1970-х годах. На сегодняшний день существует великое множество методик хирургического лечения – от малоинвазивных до радикальных, варьируемых по количеству этапов, наличию и объему реконструктивных приемов. Однако в настоящее время не существует сложившейся концепции, определяющей достаточный объем органосохраняющей операции (ОСО), позволяющей предотвратить развитие местного рецидива. Частота местного рецидива после ОСО с лучевой терапией составляет 7 %, при проведении только ОСО без облучения – 26 % [37].

ОСО при РМЖ – высокоэффективный метод, не только дающий хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающий высокое качество жизни пациенток. Показанием к проведению ОСО в РФ считают опухоль до 3–4 см, соотношение размеров опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить радикальное вмешательство, моноцентричный рост и отсутствие данных о наличии регионарного и отдаленного метастазирования. Следует учитывать, что при инвазивном дольковом раке по сравнению с инфильтративным протоковым раком органосохраняющее лечение сопровождается большей частотой местного рецидивирования [21].

На Международной конференции по раку молочной железы St. Gallen (2013) эксперты утвердили небольшое число абсолютных противопоказаний к проведению ОСО. К одному из них были отнесены случаи краевой инвазии клетками карциномы или внутрипротоковой карциномы после повторной резекции. Минимальным отступом от границы предполагаемого хирургического вмешательства считают неокрашенные ткани за пределами патологического очага (т.е. область, не пораженную опухолью) шириной минимум 1 мм [2, 38].

Биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) с достаточной точностью отражает распространенность РМЖ по лимфатическим путям и является стандартом при РМЖ ранней стадии у пациенток с клинически отрицательным узлом [39]. Считается, что риск регионарного рецидивирования РМЖ при отсутствии поражения СЛУ невелик, и у таких больных рекомендуется не проводить подмышечную лимфодиссекцию, особенно при отсутствии в опухоли гормональных рецепторов и низкой степени злокачественности [40]. Также считается возможным избегать проведения подмышечной лимфодиссекции

у пациенток с поражением 1 или 2 СЛУ после ОСО, когда планируется радикальная лучевая терапия всей грудной клетки и молочных желез. Подмышечную лимфодиссекцию не следует проводить при поражении 3 и более СЛУ или в том случае, если их вовлечение в патологический процесс было установлено до хирургического вмешательства и подтверждено по результатам биопсии [2, 41].

Однако данные и сообщения об этих исследованиях остаются спорными, в основном связанными с неуверенностью относительно клинической значимости микрометастазов и изолированных опухолевых клеток [42, 43].

Несмотря на увеличение числа выполняемых ОСО, все еще остается большой группа больных, которым показано выполнение радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц. Показанием к радикальной мастэктомии служат центральная локализация опухолевого узла, мультицентрическая форма роста, наличие неблагоприятных рентгенологических признаков (множественные микрокальцинаты опухолевой природы). В связи с этим остается актуальным вопрос выполнения реконструкции молочной железы.

Условно все реконструктивные операции делятся на 3 вида: с использованием собственных тканей, с использованием тканевых экспандеров и эндопротезов и их различная комбинация [21]. В настоящее время реконструкция молочной железы перемещенным кожно-мышечным TRAM-лоскутом отмечена многими авторами как «золотой стандарт» реконструкции молочной железы [44–46].

В то время как радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией или без нее продолжает оставаться стандартом лечения, подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является альтернативным вариантом хирургического лечения, улучшающим качество жизни пациенток и обеспечивающим сравнимую с радикальными мастэктомиями частоту местного рецидивирования. Проведение операции с сохранением сосково-ареолярного комплекса считается целесообразным при условии отсутствия поблизости от соска очага поражения опухолевым процессом. Одним из наиболее грозных осложнений подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса является некроз соска и/или ареолы, что ведет за собой потерю установленного имплантата. Частота данного осложнения колеблется от 2 до 20 %, и более часто оно наблюдается в группе больных при проведении лучевой терапии [47–49].

По данным IPRAS (International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery) (2009), несмотря на преимущество использования собственных тканей, 80 % реконструкций молочной железы

выполняются с применением эндопротезов. Для этого метода характерен ряд преимуществ: большая простота в техническом плане, меньшая травматичность, более короткий срок послеоперационной реабилитации.

Таким образом, в области хирургического лечения РМЖ наблюдается тенденция к применению ОСО. Не всегда удастся получить хороший ответ на комбинированное лечение РМЖ после радикальных резекций, риск возникновения местного рецидива остается большим. Исследование молекулярно-биологических маркеров позволит разработать более четкие показания к ОСО.

**Химиотерапия.** Применение неоадьювантной терапии при относительно операбельных и неоперабельных формах РМЖ в настоящее время является стандартом. Однако предоперационная химиотерапия при операбельном РМЖ до сих пор является предметом дискуссии. Многие годы в неоадьювантном лечении РМЖ лидирующие позиции занимали антрациклиновые антибиотики. К текущему моменту многочисленные исследования подтвердили высокую эффективность комбинированного использования антрациклинов и таксанов. Такое сочетание позволило добиться еще большей частоты полной морфологической регрессии и улучшить показатели выживаемости больных РМЖ [50, 51].

Частота использования неоадьювантной системной терапии при операбельном РМЖ в настоящее время увеличивается из-за ее преимуществ, которые включают более высокие показатели ОСО, улучшение безрецидивной выживаемости и возможность раннего измерения ответа на системное лечение *in vivo*. Самый важный параметр для успеха лечения и улучшения общей выживаемости — достижение полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR), хотя показатель pCR у пациенток с люминальными А опухолями может быть менее информативным. Выделение подгрупп пациенток с высокими показателями pCR позволит выполнять менее агрессивные хирургические или радиологические вмешательства. Пациентки, не достигающие pCR, могут быть кандидатками на послеоперационные клинические испытания с использованием новых режимов системного лечения [52, 53].

На протяжении последних 20 лет лечение РМЖ претерпело значительные изменения, из которых наиболее значимым явилось внедрение в повседневную клиническую практику адьювантной системной терапии у больных первично операбельным РМЖ. До 2000 г. адьювантное системное лечение отсутствовало у 70 % пациенток, после 2005 г. эндокринотерапия, химиотерапия или их сочетание стали применяться более чем в 84 % наблюдений, что привело к 4-кратному (с 43 до 9,9 %) снижению доли рецидивов заболевания и, как следствие, к улучшению отдаленных результатов лечения [54].



Решение в отношении адъювантной химиотерапии при первично операбельном РМЖ в прошлом всецело принималось на основании клинко-патоморфологических признаков. Биологические подтипы различаются по биологическому течению и чувствительности к разным видам системного лечения, что требует различной терапевтической тактики.

Рекомендации одобряют использование антрациклинов и таксанов у больных с люминальным В подтипом, в то время как использование антрациклинов, таксанов и алкилирующих агентов рекомендуется при тройном негативном РМЖ. При люминальном В подтипе добавление химиотерапии к эндокринному лечению зависит от экспрессии рецепторов эстрогенов. Химиотерапия не рекомендуется большинству пациенток с люминальным РМЖ (чувствителен к гормонотерапии и низкая пролиферация). Главное противоречие — добавление адъювантной химиотерапии к эндокринному лечению у больных с эстроген-рецептор-положительным РМЖ [55–57].

Существует несколько терапевтических подходов и схем полихимиотерапии для лечения РМЖ. Наиболее изучены схемы, основанные на использовании доцетаксела и антрациклинов. Схема химиотерапии FAC является эффективным методом лечения РМЖ, общий лечебный эффект достигается в 60 % случаев [58]. Применяют 2 основные стратегии: последовательная и комбинированная полихимиотерапия доцетаксела тригидратом и антрациклинами. У пациенток с HER-положительным РМЖ и размером опухоли <2 см (pT1b–cN0M0) эксперты рекомендуют неантрациклиновые режимы, включающие паклитаксел и трастузумаб в течение 1 года, в то время как при более распространенном заболевании лечение должно начинаться с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба [59, 60].

В некоторых крупных рандомизированных исследованиях показана важная роль доцетаксела (таксотер) в адъювантном лечении HER2-положительного РМЖ ранних стадий с наличием и отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов в отношении снижения риска рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования [61–63].

Таким образом, введение молекулярных подтипов уменьшает сложность лечения раннего РМЖ.

**Гормонотерапия.** Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности терапии. При назначении гормонотерапии кроме клинических данных необходимо учитывать уровень Ki-67 и HER2-статус. К препаратам, наиболее эффективным в 1-й линии, относятся ингибиторы ароматазы (нестероидные и стероидные), фулвестрант, тамоксифен. В случае неэффективности

1-й линии лечения возможен переход на 2-ю и последующие линии гормонотерапии [64].

Тамоксифен широко используется в химиотерапии и профилактике рецидивов эстрогензависимых (ER<sup>+</sup>) форм РМЖ. Применение тамоксифена для лечения РМЖ является весьма актуальным. Однако наличие таких осложнений, как венозные тромбозы, тромбоэмболии, рак эндометрия, представляет определенную проблему при назначении этого препарата [65, 66].

В 2 больших рандомизированных исследованиях оценивали эффективность ингибиторов ароматазы, летрозол (исследование BIG 1-98) и анастрозола (исследование АТАС) по сравнению с тамоксифеном, назначенным в качестве адъювантной терапии больных ранним РМЖ. В исследовании BIG 1-98 пациентки, получавшие летрозол, имели лучший результат, чем те, которые проходили лечение тамоксифеном вне зависимости от статуса опухоли по рецепторам прогестерона [67]. Последующий анализ в АТАС не позволил выявить пациенток со значительным различием в достигнутом результате при лечении анастрозолом или тамоксифеном [6, 68]. Тамоксифен и ингибиторы ароматазы отличаются по своим побочным эффектам, что позволяет использовать их в различных клинических ситуациях [69]. С учетом того что подавляющее большинство пациенток с рецептор-положительными опухолями получают адъювантную эндокринотерапию либо тамоксифеном в течение 5 лет, либо ингибиторами ароматазы от 2 до 5 лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (фазлодекс) [70].

У больных гормонозависимыми опухолями переход на прием ингибиторов ароматазы после 5-летнего приема тамоксифена сопровождается быстрым и наибольшим снижением риска рецидива и смерти. В 2 крупнейших рандомизированных исследованиях анализ данных по изучению результатов 10-летнего приема тамоксифена в сравнении с 5-летним показал, что на 3-м пятилетии наблюдений регистрируется снижение безрецидивной выживаемости и риска смерти от РМЖ у больных, принимавших тамоксифен на протяжении 10 лет. Для женщин в пременопаузе тамоксифен является стандартом лечения. Учитывая риск смерти от рака эндометрия (0,4 % для принимающих тамоксифен 10 лет, 0,2 % для принимающих тамоксифен 5 лет) и снижение риска смерти от РМЖ (абсолютное значение 2,8 %), можно заключить, что польза от приема тамоксифена в течение 10 лет превышает риск осложнений [71].

Несмотря на то что эндокринотерапия является основным видом лечения больных гормоночувствительным РМЖ, получить ответ на проводимое лечение удастся не во всех случаях. Речь идет о развитии первичной (*de novo*) и вторичной (приобретенной) резистентности к проводимой ранее гормонотерапии,

в ряде случаев являющейся вполне обоснованной причиной отказа от продолжения гормонотерапии и начала химиотерапии.

Блокада путей mTOR вызывает в настоящее время большой интерес, так как пути mTOR играют важную роль в клеточных функциях, включая пролиферацию, метаболизм, рост и выживаемость. Активация сигнального пути mTOR — ключевой адаптивный механизм развития резистентности к эндокринной терапии при РМЖ, а использование ингибиторов mTOR может восстанавливать чувствительность опухоли к эндокринной терапии [72].

Эверолимус — избирательный ингибитор mTOR, нарушающий трансляцию кодируемых мРНК, основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к гипоксии. Эффективность и безопасность эверолимуса в лечении гормоноположительного РМЖ изучена в крупных рандомизированных исследованиях. Препарат показал высокую клиническую эффективность, подтвержденную данными морфологического исследования опухоли [73, 74].

**Таргетная терапия.** Современная таргетная лекарственная терапия РМЖ включает препараты, действующие на рецептор HER2 (моноклональные антитела трастузумаб, герцептин), пертузумаб, пероральные ингибиторы тирозинкиназы лапатиниб и нератиниб, а также ингибиторы mTOR, антиангиогенные препараты и ингибиторы полиадеозиндифосфатрибозы (PARP). Проблемными вопросами остаются определение длительности применения трастузумаба и механизм развития устойчивости к этому препарату [75, 76]. Терапия препаратом герцептин проводится только пациенткам с уровнем гиперэкспрессии HER2/neu<sup>3+</sup> или с подтвержденной амплификацией гена *HER2/neu*.

Результаты лечения герцептином в сочетании с современными режимами химиотерапии и гормонотерапии указывают на то, что применение герцептина в адъювантном режиме у больных операбельным РМЖ повышает выживаемость, снижает риск развития рецидива, возникновения отдаленных метастазов и хорошо переносится, что позволяет широко использовать его в клинической практике. При этом определенная группа HER2-положительных больных может избежать назначения цитотоксической терапии [77–79].

Все крупные клинические исследования подтверждают, что стандартом адъювантной терапии трастузумабом HER2-положительного РМЖ ранних стадий остается однолетнее его применение [80, 81].

Однако резистентность к анти-HER2-препаратам представляет собой важную клиническую проблему, встречаясь как при ранних, так и при распространенных стадиях заболевания, поэтому необходимы новые лечебные подходы. У части пациенток развивается

резистентность к трастузумабу, а часть больных исходно нечувствительны к данному препарату.

Сегодня возможности терапии HER2-положительного РМЖ значительно расширились за счет появления новых анти-HER2-препаратов — пертузумаба и Т-ДМ1. Определенная часть HER2-положительных больных может быть излечена при использовании только таргетных препаратов без применения химиотерапии [82–84].

В некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность применения малой молекулы ингибитора HER2 и EGFR — лапатиниба — в различных комбинациях [85].

Появление новых клинических данных по уже используемым в рутинной практике таргетным препаратам и их комбинациям, новых лекарственных средств из арсенала персонализированной медицины приводит к изменению терапевтических подходов.

**Лучевая терапия.** За последние 27 лет произошли существенные изменения в подходах к лечению первично-операбельного РМЖ. После 2005 г. лучевая терапия является обязательным компонентом органосохраняющего лечения и у половины (50,3 %) женщин дополняется «бустом» на ложе удаленной опухоли.

Проблема адъювантной лучевой терапии первично операбельного РМЖ достаточно актуальна. Традиционно много споров вызывает вопрос, касающийся сроков ее проведения. За последние годы фокус клинических исследований сместился в направлении совершенствования методов адъювантной лучевой терапии, обеспечивающих короткие и более удобные протоколы дистанционной и внутритканевой лучевой терапии. Ускоренное облучение всей молочной железы эквивалентно традиционной, более длительной лучевой терапии по контролю над опухолью и косметическим результатам [86]. Многочисленные исследования ускоренного частичного облучения молочной железы демонстрируют отличный местный контроль и косметические результаты у больных РМЖ. При медиане наблюдения 27 мес локальные рецидивы и метастазы отсутствуют. У 96 % больных отмечен «прекрасный» и «хороший» косметический эффект [87, 88].

В последние годы появились сообщения о целесообразности применения гипофракционированных ускоренных режимов послеоперационной лучевой терапии у больных, перенесших ОСО на молочной железе. Концепция ускоренного гипофракционирования включает проведение облучения в больших суточных дозах за более короткий общий период времени. По мнению большинства радиологов, гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии может быть столь же эффективным, как и более стандартные способы лечения, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Вероятно, более эффектив-

ными будут режимы лучевой терапии с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов по сравнению со стандартными подходами к терапии без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей [89].

С другой стороны, по данным рандомизированного исследования RAPID использование ускоренного частичного облучения молочной железы на основе трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии приводит к повышению частоты нежелательных косметических результатов и поздних лучевых реакций по сравнению со стандартным облучением всей молочной железы [90].

В настоящее время решение о проведении лучевой терапии обычно принимается без учета подтипа РМЖ. Однако молекулярная классификация прочно вошла в клиническую практику, что позволит увеличить ценность обычных клинических особенностей опухоли в предсказании местного рецидива РМЖ [91]. Параллельное углубление нашего понимания биологии опухоли могло бы быть ключом к пониманию риска развития местного рецидива после радикального лечения. Предполагают, что молекулярные подтипы РМЖ

имеют влияние на эффективность лучевой терапии молочной железы [92].

### Заключение

Таким образом, выраженная гетерогенность РМЖ и выделение подтипов этого заболевания, основанное на клинко-морфологических, молекулярно-генетических, эпидемиологических и других подходах, а также заметные различия в факторах риска не позволяют говорить о том, что данный вопрос окончательно разрешен.

За предшествующие годы наблюдается существенный прогресс многих аспектов лечения РМЖ. Накапливается все больше данных о целесообразности полной подмышечной лимфодиссекции, оптимальной продолжительности терапии трастузумабом, гормонотерапии. Современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития РМЖ, его чувствительности или резистентности к различным препаратам и воздействиям позволяет осуществить переход от усредненных стандартных схем терапии к назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больной и биологическими характеристиками опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017;2:298–318. [Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer epidemiology 2015. Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology 2017;2: 298–318. (In Russ.)].
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 2013;24(9):2206–23. PMID: 23917950. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Park S., Park H.S., Kim S.I. The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2011;41(5):600–8. PMID: 21355001. DOI: 10.1093/jco/hyr018.
4. Gobardhan P.D., de Wäll L.L., van der Laan L. et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breastconserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol 2013;24(3):668–73. PMID: 23139261. DOI: 10.1093/annonc/mds475.
5. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol 2010;5:5–23.
6. Cancelli G., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. Ann Oncol 2013;24(3):661–8. PMID: 23022996. DOI: 10.1093/annonc/mds430.
7. Огнерубов Н.А. Клиническое значение биологических вариантов РМЖ. Молекулярная медицина 2015;2:31–5. [Ognerubov N.A. Clinical significance of biological variants of breast cancer. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2015;2:31–5. (In Russ.)].
8. 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(8):1168–76. PMID: 19204205. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
9. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 Index, HER2 Status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101(10):736–50. PMID: 19436038. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
10. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L. et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2007;102(1):43–9. PMID: 16897431. DOI: 10.1007/s10549-006-9307-8.
11. Cui X., Schiff R., Arpino G. et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. J Clin Oncol 2005;23(30):7721–35. PMID: 16234531. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.004.
12. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. J Clin Oncol 2007;25(30):4772–8. PMID: 17876012. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2747.
13. Creighton C.J., Kent Osborne C., van de Vijver M.J. et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. Breast Cancer Res Treat 2009;114:287–99.
14. Ades F., Zardavas D., Bozovic-Spasojevic I. и др. Люминальный подтип В РМЖ: молекулярные признаки, клиническое лечение и перспективы. J Clin Oncol (Rus) 2014;8(4):245. [Ades F., Zardavas D., Bozovic-Spasojevic I. et al. Luminal-B breast cancer: molecular characteristics, treatment, and outlooks. J Clin Oncol (Rus) 2014;8(4):245. (In Russ.)].
15. Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N. et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. Breast Cancer Res 2014;16(3):R65. DOI: 10.1186/bcr3679.
16. Шестаков А.А., Сабириев А.Х., Садыкова Е.В. Оценка экспрессии онкобелка HER2/neu при раке молочной железы. Медицинская наука и образование

- Урала 2014;(1):142–5. [Shestakov A.A., Sabirov A.H., Sadykova E.V. Evaluation of HER-2/NEU protein expression in breast cancer. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education in the Ural Region 2014;(1):142–5. (In Russ.)].
17. Bose S. Triple-negative Breast Carcinoma: Morphologic and Molecular Subtypes. *Adv Anat Pathol* 2015;22(5):306–13. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000084.
18. Gonçalves A., Sabatier R., Charafe-Jauffret E. et al. Triple-negative breast cancer: histoclinical and molecular features, therapeutic management and perspectives. *Bull Cancer* 2013;100(5):453–64. DOI: 10.1684/bdc.2013.1740.
19. Duffy M.J., McGowan P.M., Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we? *Int J Cancer* 2012;131(11):2471–7. DOI: 10.1002/ijc.27632.
20. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Биология опухоли или адъювантная системная терапия: что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии? Современная онкология 2014;16(4): 24–8. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. Tumor biology or adjuvant systemic therapy: what determines the risk of stage I breast cancer recurrence? *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2014;16(4):24–8. (In Russ.)].
21. Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикийроходжаев А.Д. Выбор реконструктивно-пластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(1):3–9. [Volchenko A.A., Chissov V.I., Zikiryakhodzhaev A.D. Choice of a reconstructive technique in comprehensive treatment of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;(1):3–9. (In Russ.)].
22. Зубарева И.А. Значение тонкоигольной чрескожной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем в диагностике РМЖ в юго-западных районах Брянской области. *Sonoace Ultrasound* 2010;(20):61–6. [Zubareva I.A. Value of ultrasound-guided percutaneous fine-needle biopsy in the diagnosis of breast cancer in South-Western regions of Bryansk region. *Sonoace Ultrasound* 2010;(20):61–6. (In Russ.)].
23. Guidroz J.A., Scott-Conner C.E.H., Weiget R.J. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2011;103(4):337–40. PMID: 21337568. DOI: 10.1002/jso.21673.
24. Bullier B., MacGrogan G., Bonnefoi H. et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old. *Eur Radiol* 2013;23(12):3237–45. PMID: 23918218. DOI: 10.1007/s00330-013-2966-z.
25. Olivas-Maguregui S., Villasenor-Navarro Y., Ferrari-Carballo T. et al. Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma. *Rev Invest Clin* 2008;60(5):382–9. PMID: 19227435.
26. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А. и др. Соноэластографическое исследование молочных желез: методические аспекты и дифференциальная диагностика новообразований. Бюллетень ФЦСКЭ 2013;(2):45–53. [Trufanov G.E., Ryazanov V.V., Fokin V.A. et al. Breast sonoelastography: methodological aspects and differential diagnosis of tumors. *Byulleten FTSKE* = *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre* 2013;(2):45–53. (In Russ.)].
27. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2013;(1):112–3. [Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determining the cutoff value of strain ratio measured by sonoelastography in differential diagnosis of benign and malignant breast tumors. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik* = *Kremlin medicine. Clinical Bulletin* 2013;(1):112–3. (In Russ.)].
28. Кабин Ю.В., Громов А.И., Капустин В.В. Первый опыт применения ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике РМЖ. Ультразвук и функциональная диагностика 2013;(5):79–84. [Kabin Yu.V., Gromov A.I., Kapustin V.V. Shear wave elastography in the diagnosis of breast cancer: first experience. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* = *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2013;(5):79–84.
29. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методические вопросы радионуклидной диагностики РМЖ с помощью 99mTc-технетрила. Вопросы онкологии 2012;58(6):768–72. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Use of 99mTc sestamibi breast imaging for the diagnosis of breast cancer: methodological aspects. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2012;58(6):768–72. (In Russ.)].
30. Криворотко В.П. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):59–64. [Krivorotko P.V. Diagnostic value of mammography and mammoscintigraphy in multifocal breast cancer. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.)].
31. Pallone M.J., Poplack S.P., Barth R.J., Paulsen K.D. Combining supine MRI and 3D optical scanning for improved surgical planning of breast conserving surgeries. *Conference on Medical Imaging 2012: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*, San Diego, California, 5–7 February, 2012. DOI: doi.org/10.1117/12.912803.
32. Soares F., Janela F., Pereira M. et al. 3D lacunarity in multifractal analysis of breast tumor lesions in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Image Process* 2013;22(11–12):4422–35.
33. Kalinyak Judith E., Berg Wendie A., Schilling K. et al. Breast cancer detection using high-resolution breast PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2014;41(2):260–75. PMID: 24085500. DOI: 10.1007/s00259-013-2553-1.
34. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J.E. et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: Comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2011;38(1):23–6.
35. Владимирова А.В., Новик В.И., Красильникова Л.А. и др. Оценка эффективности цитологического метода исследования в диагностике новообразований молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015;61(4): 614–8. [Vladimirova A.V., Novik V.I., Krasilnikova L.A. et al. Efficiency of cytological examination in the diagnosis of breast tumors. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2015;61(4):614–8. (In Russ.)].
36. Ярмолук А.Л., Половинкин А.А., Гладышева О.Г. и др. Тонкоигольная чрескожная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем в диагностике РМЖ. Таргетная терапия в онкологии. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием, Барнаул, 19–20 июня, 2014. С. 101. [Yarmolyuk A.L., Polovinkin A.A., Gladysheva O.G. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of breast cancer. *Targeted therapy in oncology. Proceedings of the Russian Research Conference with International Participation*, Barnaul, 19–20 June, 2014. P. 101. (In Russ.)].
37. Tuttle T.M., Rueth N.M., Abbott A., Virnig B.A. Trends in the local treatment of breast cancer: Should we be worried? *J Surg Oncol* 2011;103(4):313–6. PMID: 21337564. DOI: 10.1002/jso.21699.
38. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J. et al. Long term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637–44. PMID: 16115758. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.040.
39. Heuts E.M., van der Ent F.W.C., Hulsewe K.W.E. et al. Incidence of axillary



- recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 2007;107(3):279–83. PMID: 17685253.
40. Takei H., Suemasu K., Kurosumi M. et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Selec Pap Saitama Cancer Cent* 2007;29:16–24.
  41. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569–75.
  42. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.
  43. Provenzano E., Brown J.P., Pinder S.E. Pathological controversies in breast cancer: classification of ductal carcinoma *in situ*, sentinel lymph nodes and low volume metastatic disease and reporting of neoadjuvant chemotherapy specimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(2):80–92. DOI: 10.1016/j.clon.2012.10.008.
  44. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. Тверь: Издательство ООО «Губернская медицина», 2000. С. 5. [Borovikov A.M. Breast reconstruction after mastectomy. Tver: "Gubernskaya meditsina" LLC, 2000. P. 5. (In Russ.)].
  45. Соболевский В.А., Егоров Ю.С., Крохина О.В. Варианты реконструктивных оперативных вмешательств у больных раком молочной железы. Вместе против рака 2007;(1–2):10–4. [Sobolevskiy V.A., Egorov Yu.S., Krokhina O.V. Options for reconstructive surgery in patients with breast cancer. *Vmeste protiv raka* = Together Against Cancer 2007;(1–2):10–4. (In Russ.)].
  46. Trubus P.P., Anthony J.P., Mathes S.J. Changing trends in post mastectomy breast reconstruction: A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(7):1418–27.
  47. Caruso F., Ferrara M., Castiglione G. et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):937.
  48. Sacchini V.S., de Alcantara Filho P., Capko D. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3117–22.
  49. Komorowski A.L., Zanini V., Regolo L. et al. Necrotic complications after nipple- and areolasparing mastectomy. *World J Surg* 2006;30(8):1410. PMID: 16850148. DOI: 10.1007/s00268-005-0650-4.
  50. Семиглазов В.В., Донских Р.В., Семиглазова Т.Ю. и др. Таксотер в неoadъювантном лечении РМЖ. Вопросы онкологии 2011;57(5):645–50. [Semiglazov V.V., Donskikh R.V., Semiglazova T.Yu. et al. Taxotere in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2011;57(5):645–50. (In Russ.)].
  51. Шаповал Е.В. Винорельбин-циклофосфамид-5-фторурацил в неoadъювантном лечении больных раком молочной железы T1–2N0–1M0. Современные технологии в медицине 2011;1:24–8. [Shapoval E.V. Vinorelbine-cyclophosphamide-5-fluorouracil in neoadjuvant treatment of T1–2N0–1M0 breast cancer. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* = Modern Technologies in Medicine 2011;1:24–8. (In Russ.)].
  52. Untch M., Konecny G.E., Paepke S., von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014;23(5):526–37. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.004.
  53. Маркосян С.И., Лазарев А.Ф., Чурилова Л.А. и др. Результаты комплексного лечения РМЖ, с применением неoadъювантной химиотерапии. Высокие технологии в онкологии. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. Барнаул, 26–27 июня, 2012. С. 170, 171. [Markosyan S.I., Lazarev A.F., Churilova L.A. et al. Outcomes of combination treatment with neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *High technologies in oncology. Proceedings of the Russian Research Conference with International Participation*. Barnaul, 26–27 June, 2012. P. 170, 171. (In Russ.)].
  54. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Эволюция адъювантной лекарственной терапии «раннего» РМЖ (многоцентровое исследование). Современная онкология 2012;14(1):16–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Evolution of adjuvant therapy for early-stage breast cancer (a multicenter study). *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2012;14(1):16–20. (In Russ.)].
  55. Joerger M., Thürlimann B. Chemotherapy regimens in early breast cancer: major controversies and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(2):165–78. DOI: 10.1586/era.12.172.
  56. Sonnenblick A., Fumagalli D., Azim H.A.Jr. et al. New strategies in breast cancer: the significance of molecular subtypes in systemic adjuvant treatment for small T1a,bN0M0 tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6242–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1086.
  57. Lehmann B.D., Pietersen J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol* 2014;232(2):142–50. PMID: 24114677. DOI: 10.1002/path.4280.
  58. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2009;(5):56–9. [Ivanova F.G., Nikolaeva T.N., Gorbunova V.A. Evaluating the efficacy and toxicity of a standard chemotherapy regimen for breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2009;(5):56–9. (In Russ.)].
  59. Семиглазов В.Ф. РМЖ: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49–54. [Semiglazov V.F. Breast cancer: a multidisciplinary approach to treatment. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2015;16(2):49–54. (In Russ.)].
  60. Martin M., Ruiz A., Borrego R. и др. Фторурацил, доксорубин и циклофосфамид (FAC) vs FAC, а затем еженедельно паклитаксел в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы высокого риска без поражения лимфоузлов: результаты исследования GEICAM/2003-2. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(3):254–5. [Martin M., Ruiz A., Borrego R. et al. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) vs FAC, and then weekly paclitaxel as an adjuvant therapy for high-risk breast cancer without lymph node injury: the results of a GEICAM/2003-2 study. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(3):254–5. (In Russ.)].
  61. Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль таксотера в адъювантной терапии раннего РМЖ. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):54–9. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Role of Taxotere in adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2013;(3–4):54–9. (In Russ.)].
  62. Jacquemier J., Boher J.M., Roche H. et al. Protein expression, survival and docetaxel benefit in nodal-positive breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the FNCLCC-PACS 01 randomised trial. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R109. DOI: 10.1186/bcr3051.
  63. Артамонова Е.В. Доцетаксел в адъювантной терапии раннего РМЖ без поражения лимфатических узлов (N0). Современная онкология 2012;14(1):10–4. [Artamonova E.V. Docetaxel in adjuvant therapy for early-stage lymph node-negative (N0) breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2012;14(1):10–4. (In Russ.)].
  64. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Воронцов А.Ю. Эндокринотерапия РМЖ: оптимальная последовательность и вопросы преодоления резистентности. Фарматека 2012;(18):56–60. [Borisova E.I., Gutorov S.L., Vorontsov A.Yu. Endocrine therapy for breast cancer: optimal sequence and issues of overcoming resistance. *Pharmateka* 2012;(18):56–60. (In Russ.)].

- mal regimen and overcoming the resistance. *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):56–60. (In Russ.).
65. Иванова О.А., Жильцова Е.К., Бараш Н.Ю. и др. Эффективно ли применение низких доз тамоксифена при СА *in situ* молочной железы. Вопросы онкологии 2011;57(5):601–3. [Ivanova O.A., Zhiltsova E.K., Barash N.Yu. et al. Is low-dose tamoxifen effective for breast carcinoma *in situ*? *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(5):601–3. (In Russ.).]
66. Huang B., Omoto Y., Iwase H. et al. Differential expression of estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 in lobular and ductal breast cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014;111(5):1933–8.
67. Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846–52.
68. Dowsett M., Lopez-Knowles E., Sidhu K. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) score with Oncotype DX and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a transATAC study. *Cancer Res* 2011;71(3):4–5.
69. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазов В.В. и др. Отдаленные результаты адъювантной эндокринотерапии гормон-рецепторположительного РМЖ. Вопросы онкологии 2011;57(5):567–77. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Semiglazov V.V. et al. Long-term outcomes of adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(5):567–77. (In Russ.).]
70. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия РМЖ: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия 2015;(10):32–42. [Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. Endocrine therapy for breast cancer: resistance overcoming. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2015;(10):32–42. (In Russ.).]
71. Портной С.М., Шендрикова Т.А. Адъювантная гормонотерапия РМЖ длительностью 10 лет: за и против. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):50–3. [Portnoy S.M., Shendrikova T.A. Ten-year adjuvant hormone therapy for breast cancer: pros and cons. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(3–4):50–3. (In Russ.).]
72. Malaguti P., Vari S., Cognetti F. The mammalian target of rapamycin inhibitors in breast cancer. *Anticancer Res* 2013;33(1):21–8. PMID: 23267124.
73. Колядина И.В., Макаренко Н.П., Поддубная И.В. Эверолимус: новые перспективы терапии гормонопозитивного РМЖ. Современная онкология 2012;4(4):16–20. [Kolyadina I.V., Makarenko N.P., Poddubnaya I.V. Everolimus: new outlooks for therapy of advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2012;4(4):16–20. (In Russ.).]
74. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Новый подход к преодолению резистентности к гормонотерапии РМЖ. Фарматека 2012;(18):50–5. [Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. New approach to overcome resistance to hormone therapy in breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):50–5. (In Russ.).]
75. Tookman L., Royle R. New drugs for breast cancer. *Brit Med Bull* 2010;96:111–29. PMID: 20870669. DOI: 10.1093/bmb/ldq029.
76. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(suppl 2):S26–35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
77. Лысенко О.В., Мажарова Е.С., Коробкова Т.Н. Ближайшие результаты лечения HER-позитивного РМЖ. Тюменский медицинский журнал 2012;(4):59–61. [Lysenko O.V., Mazharova E.S., Korobkova T.N. Short-term treatment outcomes in patients with HER-positive breast cancer. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal* 2012;(4):59–61. (In Russ.).]
78. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Адъювантное лечение HER2-позитивного РМЖ. Русский медицинский журнал 2013;(2):49–51. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. Adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2013;(2):49–51. (In Russ.).]
79. Суходольская Ю.В., Петрова В.Д. Герцептин в адъювантном лечении больных раком молочной железы в амбулаторных условиях. Новые методы в онкологической практике 2013:164–5. [Sukhodolskaya Yu.V., Petrova V.D. Herceptin in adjuvant treatment of breast cancer patients in outpatient departments. *New Methods in Oncology Practice* 2013:164–5. (In Russ.).]
80. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Адъювантная терапия трастузумабом при ранних стадиях РМЖ: 12 или 24 месяца (по данным ESMO, Вена, октябрь, 2012). Фарматека 2012;(18):69–70. [Zhukova L.G., Lichinitser M.R. Adjuvant therapy with trastuzumab for early-stage breast cancer: 12 or 24 months (according to ESMO, Vienna, October, 2012). *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):69–70. (In Russ.).]
81. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Четыре аспекта адъювантной таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ. Фарматека 2013;(8):10–4. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Four aspects of adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2013;(8):10–4. (In Russ.).]
82. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. HER2-позитивный метастатический РМЖ: новые возможности терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):60–6. [Artamonova E.V., Manzyuk L.V. HER2-positive metastatic breast cancer: new treatment options. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(3–4):60–6. (In Russ.).]
83. Семиглазов В.Ф., Семиглазов Т.Ю., Божок Т.А. и др. Неoadъювантная таргетная терапия РМЖ. Эффективная фармакотерапия 2013;(6):12–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov T.Yu., Bozhok T.A. et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2013;(6):12–6. (In Russ.).]
84. Сакаева Д.Д. Ранний РМЖ. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неoadъювантной терапии раннего HER2-позитивного РМЖ. Злокачественные опухоли 2013;(1):38–40. [Sakaeva D.D. Early-stage breast cancer. Various aspects of combination treatment. New approaches to neoadjuvant therapy of early-stage HER2-positive breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2013;(1):38–40. (In Russ.).]
85. Болотина Л.В., Крамская Л.В., Смирнова И.А. и др. Описание клинических случаев применения комбинаций с латинибом в лечении HER2-позитивного распространенного РМЖ. Современная онкология 2012;14(1):21–2. [Bolotina L.V., Kramskaya L.V., Smirnova I.A. et al. Combination therapy with lapatinib for HER2-positive advanced breast cancer: case reports. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2012;14(1):21–2. (In Russ.).]
86. Fisher Ch.M., Rabinovitch R. Достижения лучевой терапии при раннем инвазивном раке молочной железы. *J Clin Oncol (Rus)* 2014;8(4):248. [Fisher Ch.M., Rabinovitch R. Achievements of radiation therapy for early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol (Rus)* 2014;8(4):248. (In Russ.).]
87. Beitsch P.D., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Accelerated partial breast irradiation. *J Surg Oncol* 2011;103(4):362–8. DOI: 10.1002/jso.21785.
88. Трофимова О.П., Колядина И.В., Аврамиди С.Ф. и др. Предварительные

результаты ускоренного частичного облучения молочной железы в комплексном органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):28–34. [Trofimova O.P., Kolyadina I.V., Avramidi S.F. et al. Preliminary results of accelerated partial breast irradiation in comprehensive organ-sparing treatment of patients with early-stage breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*; 2013;(1–2):28–34. (In Russ.)].

89. Ефимкина Ю.В., Гладиллина И.А., Нечушкин М.И. Применение гипофракционных режимов лучевой терапии после органосохраняющих операций по

поводу РМЖ I–IIA стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(2):26–30. [Efimkina Yu.V., Gladilina I.A., Nechushkin M.I. Hypofractionated radiation therapy after organ-sparing surgery for stage I–IIA breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*; 2010;(2):26–30. (In Russ.)].

90. Olivotto I.A., Whelan T.J., Parpia S. и др. Косметические результаты и лучевые реакции при ускоренном частичном облучении молочной железы с использованием трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии: промежуточные результаты рандомизированного исследования RAPID. *J Clin*

*Oncol (Rus)* 2013;7(4):323. [Olivotto I.A., Whelan T.J., Parpia S. et al. Cosmetic results and radiation reactions after accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy: interim results of a randomized study RAPID. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(4):323. (In Russ.)].

91. Orecchia R., Leonardi M.C. Partial breast irradiation: targeting volume or breast molecular subtypes? *Breast* 2013;22(suppl 2):S137–40. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.025.
92. Kaidar-Person O., Lai C., Kuten A., Belkacemi Y. “The Infinite Maze” of breast cancer, signaling pathways and radioresistance. *Breast* 2013;22(4):411–8. DOI: 10.1016/j.breast.2013.04.003.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.