

В.Ф. Завізіон

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ДЕЯКІ ПОГЛЯДИ НА СТАНДАРТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПОШУК МЕТОДІВ ОПТИМІЗАЦІ ТЕРАПІЇ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра онкології і медичної радіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)*

Ключові слова: рак молочної залози, імуногістохімія, хіміотерапія, гормонотерапія, таргетна терапія
Key words: breast cancer, immunohistochemistry, chemotherapy, hormonal therapy, target therapy

Резюме. Приводится обзор современных подходов к лечению локальных и метастатических форм рака молочной железы. Тактика лечения зависит от иммуногистохимических показателей биологической агрессивности опухоли. Проведен анализ 22 собственных наблюдений изменения иммуногистохимических характеристик опухоли в процессе лечения. В ответ на химиотерапию показатели биологической агрессивности часто меняются. Учитывая это, предлагается использовать дополнительные маркеры для планирования терапии и прогноза эффективности лечения.

Summary. The review of up-to-date treatment strategies for local and metastatic breast cancer are considered. The treatment strategy depends on immunohistological markers of biological tumor aggressivity. The analysis of 22 personal observations has been conducted regarding changes of immunohistological tumor features in treatment process. The performed chemotherapy led to frequent modification of biological aggressivity markers. Thus, the applying of additional markers for prognosis of treatment efficiency and therapy planning are suggested.

Рак молочної залози, безумовно, є однією з найактуальніших проблем сучасної онкології, оскільки, за даними ВООЗ, з приводу цього захворювання у світі щороку лікування проходять понад 11 млн. жінок [23]. В Україні він займає перше місце серед онкологічних захворювань серед жінок. Кожні 35 хвилин у нашій країні виявляється новий випадок раку молочної залози, кожну годину від нього помирає одна жінка, що веде до втрати більше ніж 33 тис. людино-років життя щороку [24].

Лікування раку молочної залози планується на основі: 1) даних клінічних та додаткових обстежень, що дають змогу вірно стадіювати пухлину; 2) даних гістологічного дослідження, що на сьогодні є фактично фактом юридичної верифікації злоякісного характеру пухлинного росту; 3) даних імуногістохімічних досліджень, що практично є керівництвом до вибору методу медикаментозної терапії [33, 34].

Арсенал медикаментозних методів лікування є досить широким, та включає як давні, здебільшого емпірично апробовані хіміопрепарати, так і сучасні, досить дієві цитостатики, ефективність яких доведена багатьма міжнародними клінічними дослідженнями. Окрім препаратів цитостатичної або цитотоксичної дії, що традиційно називаються хіміопрепаратами, в сучасному арсеналі є імунні засоби, препарати гор-

мональної та таргетної дії. Останні сьогодні отримують все більшу популярність, оскільки розроблені на основі фундаментальних знань генетики пухлинного росту та механізмів регуляції пухлинного росту, часто є більш ефективними за традиційні хіміопрепарати та дозволяють зберегти якість життя хворих у процесі лікування [3]. Єдиний стримуючий фактор у застосуванні таргетних препаратів – їх висока ціна. Проте, як свідчить багаторічний досвід вітчизняної онкології, ціна ліків – поняття відносно нестабільне та має тенденцію до зниження по мірі того, як з'являються значно дешевші генеричні препарати, які мало поступаються брендовим або є такими ж за ефективністю. У зв'язку з тим, що їх виробник не ніс затрат на розробку препарату і робоча сила в країні виробника є більш дешевою, такі ліки є значно дешевшими. Так, ціна на, наприклад, генеричні таксани приблизно в 1,5 – 2 рази відрізняється від брендівих препаратів, а їх ефективність практично не поступається останнім. У зв'язку з цим сьогодні застосування таргетних препаратів є якщо не стандартом лікування, то найближчою перспективою.

Стандарти лікування раку молочної залози в Україні орієнтовані на «Мінімальні клінічні рекомендації Європейської спілки медичної онкології (ESMO)». Остання версія клінічних

рекомендацій (2010 р.) [13] розглядає лікування первинного раку молочної залози (згідно з текстом маються на увазі локальні або, як максимум, локально розповсюджені операбельні або потенційно операбельні форми), місцево розповсюджені або метастатичні форми та форми з наявністю мутацій генів BRCA1 та BRCA2 [13].

Лікування локального та локально розповсюдженого раку молочної залози передбачає в тому числі застосування неоад'ювантної та ад'ювантної системної терапії.

Неоад'ювантна системна терапія показана при місцево розповсюдженій хворобі (стадія IIIA-B), включаючи запальну форму, а також при великих операбельних пухлинах для зменшення розмірів пухлини з метою виконання органозберігаючого хірургічного лікування. Вибір між хіміотерапією та гормонотерапією повинен базуватися на інформації про прогностичні фактори. Стандартними прогностичними факторами є експресія рецепторів естрогенів та прогестинів, епідермального фактору росту (Her2/neu) [34], маркерів проліферативної активності [13]. При цьому зазначається, що ефективність гормонотерапії поки що не вивчена в клінічних дослідженнях. Разом з тим, трастузумаб як блокатор рецепторів епідермального фактору росту рекомендується у хворих з гіперекспресією Her2/neu.

Ад'ювантна системна терапія призначається за умови очікуваного зниження ризику рецидиву в поєднанні з припустимою токсичністю. Найбільш важливими факторами прогнозу ефективності ад'ювантної терапії є естрогенові та прогестинові рецептори та Her2/neu-статус. Пухлини з експресією естрогенових та прогестинових рецепторів $\geq 1\%$ розглядаються як гормоночутливі [13] (раніше такими вважалися пухлини з експресією естрогенових рецепторів ≥ 10 [9]). Як правило, з ад'ювантною метою призначається тамоксифен (або тореміфен). Проте, як зазначено у березні 2007 р в St. Gallen, тамоксифен в останні роки не є «золотим стандартом». На зміну йому приходять інгібітори ароматази, які показують кращі результати та характеризуються меншою кількістю побічних ефектів [10]. Пухлини без експресії естрогенових та/чи прогестинових рецепторів розглядаються як гормонечутливі. Ознаками сумнівної чутливості до гормонотерапії є низький рівень рецепторів стероїдних гормонів, втрата прогестинових рецепторів, високий ступінь злоякісності, високий проліферативний потенціал (Ki67) гіперекспресія Her2/neu, відповідний генний профіль (Oncotype Dx, MammaPrint).

Хворі з гормоночутливими пухлинами можуть отримувати ад'ювантну гормонотерапію як в самостійному варіанті, так і в комбінації з хіміотерапією. У разі сумнівної гормональної чутливості краще комбінувати гормонотерапію з хіміотерапією. Хворим з гормонорезистентними пухлинами не слід призначати препарати гормональної дії. Хіміотерапія повинна бути призначена відповідно до стадії, оптимальної чутливості та не повинна призначатися у разі високого індивідуального ризику виникнення життєво небезпечних ускладнень. У разі гіперекспресії Her2/neu слід розглянути питання про ад'ювантне призначення трастузумабу. Гіперекспресія Her2/neu є приводом для призначення ад'ювантної хіміотерапії із застосуванням антрациклінів. Одночасне призначення трастузумабу та антрациклінів поза клінічними дослідженнями не рекомендується у зв'язку з кардіотоксичністю обох препаратів, тому перевага повинна бути надана комбінаціям таксанів та трастузумабу. Хворим похилого віку методом вибору є схема CMF, проте слід пам'ятати, що пухлини з гіперекспресією Her2/neu здебільшого є резистентними до цього режиму [18].

Незважаючи на проведене комплексне або комбіноване лікування, у майже 50% хворих на операбельний рак молочної залози згодом виникають рецидиви або віддалені метастази [3, 4, 8]. За даними Європейської спілки онкологів, що були надані в 2007 році в St.Gallen, до 85% рецидивів розвиваються протягом перших п'яти років після виявлення хвороби [7, 17].

Як показують передові світові дослідження, незважаючи на великий прогрес за минулі роки в ад'ювантному лікуванні РМЗ, в істотної кількості пацієнток продовжує розвиватись метастатична хвороба [46]. До того ж, залишається значний відсоток жінок, у яких діагностована розповсюджена хвороба de novo [9, 12, 19].

Взагалі, питання лікування метастатичного раку молочної залози слід розглянути окремо. Єдиного стандарту лікування дисемінованого раку молочної залози не існує. Перевага надається лікуванню хворих у клінічних дослідженнях. Лікування зазвичай включає застосування гормонотерапії або хіміотерапії в поєднанні з таргетними препаратами чи без них. Вибір методу лікування залежить від таких факторів, як попередня терапія та її ефективність, тривалість безрецидивного періоду, чутливість до гормонотерапії та Her2/neu-статус (імуногістохімічні показники біологічної агресивності), ступінь розповсюдженості (кількість та локалізація метастазів, стан менструальної функції, вік та наявність

супутньої патології, загальний стан, необхідність досягнення швидкого контролю симптомів, соціально-економічні та психологічні фактори, вибір пацієнтки, можливості онкологічної служби в регіоні проживання).

Імуногістохімічний підтип пухлини є основним орієнтиром для вибору тактики медикаментозного лікування. Так, у хворих з люмінальним типом пухлин оптимальною першою лінією лікування вважається гормонотерапія. Якщо у хворих з люмінальним А підтипом раку препаратами вибору першої лінії лікування можуть бути антиестрогени (тамоксифен, тореміфен) (у поєднанні чи без медикаментозної, променевої або хірургічної кастрації у пременопаузальних хворих), то у хворих з люмінальним В підтипом (з гіперекспресією/ампліфікацією Her2/neu) ці препарати є неефективними. У таких випадках показане призначення анти-Her2/neu-терапії. Ефективними можуть бути інгібітори ароматази третього покоління (летрозол, анастрозол, екземестан) [6, 21, 34]. Ці препарати також показують більшу ефективність у порівнянні з тамоксифеном у хворих з люмінальним А підтипом раку [1, 22, 42]. У разі прогресії після тамоксифену (при люмінальному А) або інгібітору ароматази (при люмінальному В підтипу пухлини) препаратами другої (третьої і т.д.) лінії можуть слугувати інгібітори ароматази (зі зміною групи: стероїдні після нестероїдних та навпаки) третього покоління, фульвестрант, мегестролу ацетат, андрогени [13, 21]. Хворі, що відповіли на одну лінію гормонотерапії, мають шанси на ефективність другої лінії. Послідовне застосування гормональних препаратів різного механізму дії у хворих з гормоночутливим раком молочної залози дозволяє протягом часу контролювати захворювання без виражених проявів токсичності, притаманних хіміотерапії [15]. Крім того, що після стероїдних інгібіторів ароматази слід призначати нестероїдні та навпаки, чіткі рекомендації щодо оптимальної послідовності використання гормональних препаратів відсутні. Хворим з очевидною резистентністю до гормонотерапії слід рекомендувати хіміотерапію або запропонувати участь у клінічних дослідженнях.

Втім, хіміотерапія є варіантом вибору первинного лікування люмінального В раку молочної залози. Перевага повинна надаватися антрацикліновим схемам, які демонструють кращі результати [49].

Особливу групу представляють хворі з потрійним негативним раком молочної залози. Деякі автори вважають, що потрійні негативні раки молочної залози досить часто добре відпові-

дають на первинну хіміотерапію, проте швидко рецидивують [26]. Інші стверджують, що потрійний негативний рак несприйнятливий до доступних цільових ліків і сьогодні немає визначених шляхів лікування цього типу пухлин [16]. Усі автори вказують на досить низьку загальну виживаність хворих, у порівнянні з люмінальними раками. Дослідження показали, що потрійні негативні ракові клітини можуть бути більш агресивними, ніж інші підтипи, проте причини цього явища незрозумілі. Можливо, така агресивна поведінка потрійних негативних пухлин пояснюється їх генетичними особливостями, зокрема позитивними BRCA1 та BRCA2 [26, 38]. Мінімальні клінічні рекомендації ESMO [13] рекомендують досить широкий спектр схем хіміотерапії, стосовно першої лінії лікування – передусім схем, що формуються на основі таксанів. В усякому разі, комбінація антрациклінів і таксанів дає найбільшу частоту повних морфологічних регресій у відповідь на лікування у хворих, що отримували передопераційну хіміотерапію [35, 41]. Це дає надію на достатню ефективність таких схем як першої лінії. Що стосується другої, третьої і т.і. ліній, якихось конкретних рекомендацій немає. Дані, отримані при застосуванні платиновмістних схем лікування [30, 44, 49], дозволяють сподіватися на прийнятні результати такого підходу. Клінічні дослідження проходять препарати, що відносяться до нового класу ліків, так званих епотилонів. Епотилони – зв'язуються з b-тубуліном, що визиває стабілізацію мікротрубочок та арешт клітинного циклу в G₂/M фазі. Представник епотилонів іксабепілон (Іксемпра) демонструє більшу частоту об'єктивних ефектів у порівнянні з традиційними препаратами у хворих на антрациклін- та таксанрезистентні потрійні негативні раки молочної залози як у монорежимі, так і у комбінації з капецитабіном [2, 26].

Специфічних для потрійного негативного раку молочної залози таргетних препаратів на сьогодні немає [16]. Пошук нових протипухлинних препаратів таргетної дії дає надію на підвищення ефективності лікування потрійних негативних раків молочної залози [32, 47, 50, 51]. Клінічні дослідження проходить новий таргетний препарат, що пригнічує активність полі(АДФ-рибоза)полімерази ініпариб (Sanofi-aventis). Інформація щодо ефективності препарату суперечлива, хоча достовірно доведене збільшення тривалості життя майже на 5 місяців [20, 37]. Проводяться клінічні дослідження імаїнібу та дазатінібу. Останній показав свою

ефективність у доклінічних дослідженнях, діючи на фактор росту c-KIT, який експресують 30% базальноподібних раків молочної залози (близько 70% якого є потрійним негативним раком, решта – інші біологічно різні молекулярні підтипи, що, як правило, характеризуються більш сприятливим прогнозом) [26]. Вивчається ефективність цетуксимабу в комбінації з хіміопрепаратами (карбоплатин, іринотеканом), гефітинібу в комбінації з карбоплатином та доцетакселом, проте ефективність таких комбінацій сумнівна [26]. Серед доступних на фармацевтичному ринку таргетних препаратів свою ефективність у поєднанні знову ж таки з таксанами демонструє бевацизумаб [31, 40]. Таргетна дія препарату зумовлена його антиангіогенними властивостями, а не дією на якісь конкретні, притаманні лише потрійним негативним ракам, цілі. Проте, враховуючи вартість бевацизумабу, сподіватися на широке його застосування в Україні, тим більше з таксанами, в усякому разі найближчим часом, не доводиться.

Her2/neu позитивний рак молочної залози також представляє досить проблемну групу пухлин з поганим прогнозом [45]. З одного боку, для таких пухлин є герцептин та лапатиніб [27, 29, 48], а найближчим часом з'явиться нератиніб. З іншого – ціна цих препаратів є важливим лімітуючим фактором щодо широкого їх застосування, тому найближчі роки українські онкологи будуть ділитися досвідом поодиноких випадків застосування таких препаратів [14]. У такому разі слід пам'ятати про доказану ефективність антрациклінів [36]. Тому в рутинній практиці варіантами вибору мають бути схеми на основі антрациклінових антибіотиків.

Які б результати ми не отримували в лікуванні раку молочної залози, пошук маркерів прогнозу та шляхів підвищення ефективності лікування завжди буде мати пріоритет у наукових дослідженнях. В умовах високорозвинутої медицини та значних можливостей лабораторної діагностики такими шляхами можуть бути генетичні дослідження. В нашій країні можливості генетичної діагностики в найближчій перспективі здаються фантастикою. Але не слід забувати про можливості імуногістохімічної діагностики. Адже її можливості ще далеко не вичерпані. Перспективними є визначення ролі bcl2 у вивченні ефективності лікування гормональними чи хіміопрепаратами. Необхідно з'ясувати вплив рівня експресії Ki67, активованої каспази 3, p53 та інших показників біологічної агресивності пухлин на відповідь пухлини на лікування. Так, за даними РНПЦ ОМР ім. Н.Н.

Александрова (м. Мінськ) [1], рівень експресії маркерів bcl2, Ki67 та p53 впливає на ефективність лікування тамоксифеном та ароматизмом, причому кращі показники безрецидивної виживаності мають хворі з невисоким рівнем Ki67 та p53 (зворотня залежність), рівень же показника bcl2 чинить прямий вплив на виживання.

На практиці стандартом є імуногістохімічне дослідження пухлини до початку лікування. Ефективність неоад'ювантного лікування в клінічній практиці оцінюється зазвичай з урахуванням медикаментозного пошкодження пухлини за Лавниковою Г.О. Разом з цим, у процесі лікування гинуть не всі клони пухлин. Ті ж клони, що вижили, іноді мають фенотип, що корінним чином відрізняється від первинного. Більш того, досить часто клони, що вижили після проведення хіміотерапії, зовсім різні в первинній пухлині та в метастатичній тканині. Тому не менш важливим є вивчення впливу зміни імуногістохімічного фенотипу пухлини та пов'язаних з цим особливостей розвитку хвороби.

Невелике дослідження, проведене нами, дозволяє вважати вищесказане не порожніми словами. Нами проведений аналіз результатів імуногістохімічного дослідження раку молочної залози до хіміотерапії та після неї у 22 хворих віком від 31 до 73 років. При первинному дослідженні 8 хворих мали люмінальний А тип пухлини, 5 – люмінальний В, 4 - Her2/neu позитивний, 5 – рак з потрійними негативними рецепторами. Повторне імуногістохімічне дослідження показало зміни у всіх групах пухлин. Так, у групі первинно люмінального А типу раку в одному випадку пухлина стала люмінальною В, інша – потрійно негативною. У групі первинно люмінального В раку у двох випадках пухлина отримала характеристики люмінального А раку та одна пухлина стала Her2/neu позитивною. У групі первинно Her2/neu позитивного раку одна пухлина стала потрійно негативною та одна – люмінальною В. Серед пухлин з потрійними негативними рецепторами дві стали Her2/neu позитивними та одна – люмінальною А. В цілому, зміни показників біологічної агресивності пухлин мали місце у 10 (45,5%) хворих. Це стало приводом для перегляду режиму подальшого лікування.

Останнім часом у нашій клініці вивчаються особливості реагування на лікування як первинної пухлини, так і метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Як виявилось, в післяопераційному матеріалі у хворих, що мали неоад'ювантне лікування, первинна та метастатична

пухлинна тканина можуть мати абсолютно різні показники біологічної агресивності. Поки що незначна кількість спостережень не дає нам можливості зробити висновки, проте дозволяє задуматися про необхідний обсяг біопсії до початку лікування. Другим питанням, що постає в результаті таких спостережень, є вибір схеми терапії. На який показник орієнтуватися, первинної пухлини чи метастатичної? Теоретично, режимами хіміотерапії слід вибирати, орієнтуючись

на більш агресивні клони клітин. Та, на жаль, не завжди теорія підтверджується практикою.

Таким чином, у медикаментозній терапії раку молочної залози сьогодні досить багато невирішених питань. Пошук шляхів оптимізації терапії та покращення результатів лікування є важливою задачею сьогодення. Одним з можливих шляхів вирішення питань оптимізації лікування є вивчення ролі додаткових маркерів біологічної агресивності для планування терапії та прогнозування перебігу хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненкова Н.Н. Изучение безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли и вида адьювантной эндокринотерапии / Н.Н. Антоненкова // Онкологический журнал общественного объединения «Белорусское общество онкологов». – 2008. – Т.2, №2. – С.53-65.
2. Бесова Н.С. Возможности химиотерапии рака молочной железы, резистентного к антрациклинам и таксанам [Электронный ресурс] / Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Современная онкология. – 2010. – №3. Режим доступа до журн.: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/onco/article/20210>
3. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы [Электронный ресурс] / В.Ф.Семиглазов, В.Г.Иванов, В.В.Семиглазов, П.В.Криворотько [и др.] // Онкология. – 2007. – Т. 15, № 25. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/articles_5683.htm
4. Бондар Г.В. Первично-неоперабельный рак молочной залози: Монографія / Г.В. Бондар, І.Є. Седаков, В.Г. Шлопов. – Донецьк: Каштан, 2005. – 348 с.
5. Бондаренко І.М. Дослідження факторів прогнозу ефективності гормонотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асєєв, К.О. Дмитренко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, № 1. – С.8-14.
6. Вышинская Г.В. Аримидекс в терапии больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / Г.В. Вышинская // РМЖ. Онкология. – 2005. – Т.13, №10. Режим доступа до журн. - http://www.rmj.ru/numbers_260.htm
7. Добренький М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) / М.Н. Добренький, А.М.Добренький // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2005. – №5. – С. 20-26.
8. Думанский Ю.В.О лечении местных рецидивов рака молочной железы / Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков, С.О. Алиева // Злоякісні новоутворення. –К., 2002.- Вип.2.-С.56-57.
9. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2006. – 720 с.
10. Константинова М.М., Адьювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозолола (Фемара) в ранней адьювантной терапии в Российской Федерации [Электронный ресурс] / М.М.Константинова, Ю.Б.Белоусов, Д.Ю. Белоусов // Онкология. – 2007. – Т.15, №25. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/numbers_393.htm
11. Кордосо Ф. Местнорецидивующий/метастатический рак молочной железы: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению/ Ф. Кордосо // Здоров'я України. Онкологія. Тематичний номер. – 2010.-№2(9). – С. 17-18.
12. Кушлинский Н.Е. Рак молочной железы / под ред Н.Н. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактинова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.
13. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) Ред. рус. пер. проф. С.А. Тюлядин, к.м.н. Д.А. Носов, проф. Н.И. Переводчикова. – М.: Издат. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
14. Опыт применения герцептина в лечении больных с запущенными формами Her2-позитивного рака молочной железы [Электронный ресурс] / В.Н. Запорожан, С.Г. Бугайцов, В.В. Степула, С.А. Стороженко // Онкология. – 2010. – Т.12, № 2. – С.147-149. Режим доступа до журн.: www.oncology.kiev.ua/pdf/44/147.pdf
15. Переводчикова Н.И.Место ингибиторов ароматазы в современной гормонотерапии рака молочной железы - Фемара (летрозол) [Электронный ресурс]/ Н.И. Переводчикова//Consilium Medicum – 2000. – Т2, №4. Режим доступа до журн. - <http://www.consilium-medicum.com/article/8354>
16. Поддубная И.В. «Тройной негативный» рак молочной железы / И.В.Поддубная, Д.А.Карселадзе//Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, №3. – С.12-20.
17. Поповская Т.Н. Молекулярно-генетические исследования при раке молочной железы / Т.Н. Поповская, В.Г. Власенко // Міжнар. мед. журнал.- 2010.- №1.- С. 79-83.

18. Портной С.М. Лечение местно-распространённого рака молочной железы / С.М. Портной // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение № 2. – С. 14-22.
19. Пути улучшения результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы / В.Ф. Завизион, В.А. Коссэ, В.Е. Машталер, О.В. Комисаренко [и др.] // Онкология: Прил. к журн. "Эксперим. онкология". — 2001. — Т. 3, № 2-3. — С. 119-125.
20. Санофи-авентис объявляет основные результаты исследования III фазы BSI-201 при метастатическом трижды негативном раке молочной железы [Электронный ресурс] / Режим доступа до журн.: <http://prescript.ru/>
21. Семиглазов В.Ф. Ингибиторы ароматазы в первой линии эндокринотерапии больных метастатическим раком молочной железы [Электронный ресурс] / В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // Онкология. – 2008. – Т. 16, №13. Режим доступа до журн. - http://www.rmj.ru/articles_6026.htm
22. Стенина М.Б. Тамоксифен vs Анастрозол при диссеминированном раке молочной железы [Электронный ресурс] / М.Б. Стенина - Режим доступа до журн. -http://medport.info/index.php?option=com_content&view=article&id=243:2009-08-11-09-47-47&catid=67:2009-08-07-21-42-34&Itemid=58
23. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф или реальность [Электронный ресурс] / В.Г.Иванов, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов, П.В.Криворотько [и др.] // Онкология. – 2007. – Т.15, №14. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/numbers_317.htm
24. Тарутинов В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. - К.: Книга плюс, 2009. – 480 с.
25. Тройной негативный рак молочных желез The Winship Cancer Institute of Emory University, 2011 [Электронный ресурс] /Режим доступа <http://www.cancerquest.org/>
26. Тюляндин С.А. Тройной негативный рак молочной железы / С.А.Тюляндин, М.Б.Стенина, М.А.Фролова // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №4. – С. 247-252.
27. Фролова М.А. Лапатиниб в лечении рака молочной железы: история клинического развития препарата и собственный опыт применения [Электронный ресурс] / М.А.Фролова, С.А. Тюляндин // Онкология. – 2008. – Т. 16, № 13. – С. 914-920. Режим доступа до журн.: http://www.rmj.ru/articles_6023.htm
28. Чешук В.Е. Индивидуализация адьювантного лечения рака молочной железы / В.Е. Чешук // Здоров'я України. Онкологія. Тематичний номер. – 2010.-№2(9). – С 16.
29. Щепотин И.Б. Современные подходы к диагностике и лечению больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / И.Б.Щепотин, В.Е. Чешук // Мистецтво лікування. – 2004. – №10. (14). Режим доступа до журн.: <http://m-l.com.ua/?aid=387#>
30. Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triplenegative phenotype who received platinum-containing chemotherapy [abstract 1008] / S. Yi, J. Uhm, E. Cho [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.15.
31. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2negative metastatic breast cancer [poster 207] / O'Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. [et al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, Suppl. 24. – P. 207.
32. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triplenegative breast cancer/ B. Corkery, J. Crown, M. Clynes [et al.] // Ann. Oncol. – 2009. – Vol.20, N 5. – P.862-867.
33. ESMO handbook of cancer in the senior patient / D. Schrijvers, M. Aapro, B. Zakotnic, R. Audisio [et al.]. – New York, London: Informa healthcare, 2010. – 193p.
34. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation/ H.-J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken, D. Schrijvers. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156p.
35. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer / D. Hayes, A. Thor, L. Dressler [et al.] // N. Engl. J. Med. –2007. – Vol.357. – P.1496-1506.
36. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials / A. Gennari, M.P. Sormani, P. Pronzato, M. Puntoni [et al.] // J. Nat. Cancer. Inst. – 2008. – Vol. 100, N 1. – P. 14-20.
37. Iniparib увеличивает выживаемость при метастазировании тройной-негативной формы рака молочной железы [Электронный ресурс] / Режим доступа до журн.: <http://prescript.ru/>
38. Клинические и морфологические характеристики больных BRCA-положительным и BRCA-отрицательным раком молочной железы / Deann P. Atchley, Constance T. Albarracin, Adriana Lopez [et al.] //J. Clinical Oncology. – 2008. – Т. 26, N 26. – P. 312 – 318.
39. Lin N.U. Chemotherapy agents in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: time to step out of the limelight/ Lin N.U., Winer E.P. // J Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 3. – P. 251-253.
40. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neuunegative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study / R. Greil, M. Moik, R. Reitsamer [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol.35, N 10. – P.1048-1054.
41. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel / I. Smith, S. Heys, A. Hutcheon [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.1456-1466.
42. Phase III study of letrozol versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozol Breast Cancer Group / H. Mouridsen, M. Gershanovich, Y. Sun [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol 21. – P.2101 – 2109.
43. Pfizer Announces Neratinib Data In HER2 Positive Breast Cancer [Электронный ресурс] / Режим

доступу до журн. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/173928.php>

44. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / B. Sirohi, M. Arnedos, S. Popat [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19, N 11. – P.1847-1852.

45. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours / S.M. Tovey, S. Brown, J.C. Doughty, E.A. Mallon. [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – P. 680–683. doi:10.1038/sj.bjc.6604940 www.bjcancer.com

46. Progress and Promise: Highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer / A.Goldhirsch, W.C.Wood, R.D.Gelber [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007.– Vol. 18, N 7. – P. 1133-1144.

47. Reiss-Filho J.S. Triple negative tumors: a critical review / J.S. Reiss-Filho, A.N.J. Tutt // *Histopathology.* – 2008. – Vol.52. – P.108-118.

48. Sibia M. Drugs for HER-2-positive Breast Cancer / M. Sibia, Ch.C. Zielinski, R. Bartsch Th.W. Grunt Springer, Milestones in Drug Therapy 2011, DOI: 10.1007/978-3-0346-0094-1 110p.

49. 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 / R. Torrisi, A. Balduzzi, R. Ghisini [et al.] // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* – 2008. – Vol.62. – P.677-672.

50. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triplee negative (basallike) breast cancer [abstract 1009] / L. Carey, H. Rugo, P. Marcom [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.15.

51. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C. Lord [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol.434. – P.917-921.

