JOURNAL
OF MALIGNANT
TUMOURS

Критерии оценки эффективности неоадъювантных и адъювантных методов лечения рака молочной железы

В. Г. ИВАНОВ, Е. К. ЖИЛЬЦОВА, О. А. ИВАНОВА, Н. Ю. БАРАШ

За последние 10 лет неоадъювантная химиотерапия заняла свое полноправное место в лечении рака молочной железы (РМЖ). Клинические исследования показали, что женщины, у которых достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), характеризуются существенным улучшением показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого не достигнут столь выраженный регресс. Мета-анализ, проведенный по заданию FDA (Food and Drug Administration), показал, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR) как промежуточного маркера улучшения выживаемости, наблюдается в основном у женщин с агрессивными подтипами рака молочной железы: трижды негативным и HER2-позитивным РМЖ. У пациентов с HER2+ РМЖ дополнение трастузумаба к неоадъювантной химиотерапии удваивает частоту pCR и коррелирует с повышением показателей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, оценка эффективности лечения

Контактная информация:
В. Г. Иванов, Е. К. Жильцова, О. А. Иванова, Н. Ю. Бараш — ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России.

Предоперационная или неоадъювантная терапия, использовавшаяся первоначально при местно-распространённых формах РМЖ, всё чаще применяется у больных с операбельными опухолями. Уменьшая размеры первичной опухоли, предоперационная терапия позволяет все чаще выполнять органосохраняющие операции (Bear, 2006; Rastogi, 2008). Неоадъювантное лечение обеспечивает также возможность получить информацию о биологии РМЖ и ускорить оценку новых видов терапии. Ещё в исследованиях 1980х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса (pCR) после неоадъювантной химиотерапии, наблюдалось существенное улучшение отдалённых результатов по сравнению с историческим контролем [Feldman, 1986; Hortobarly, 1988]. Так Fisher и Bonadonna в своих работах, включавших 1,5 тысяч женщин с операбельным РМЖ, указывают, что полный патоморфологический регресс был зарегистрирован у 13% пациентов, у которых впоследствии наблюдалось существенное улучшение исходов заболевания в сравнении с более крупной по числу группой больных, не достигших pCR (DFS пропорциональное соотношение [HR] 0.47, $p<0.0001$; OS HR=0.32, $p<0.0001$). [Fisher et all, 1998; Bonadonna et all, 1998]. Лимфатические узлы без метастазов (pN0) идентифицированы у 58% женщин, получавших неоадъювантную терапию в сравнении с 42% женщин, подвергающихся изначально хирургическому вмешательству ($p<0.0001$). Более высокая частота органосохраняющих операций наблюдалась у женщин, получавших предоперационную терапию (68% против 60%, соответственно, $p<0.001$). Не наблюдалось статистически достоверных отличий показателей безрецидивной (DFS) (HR=0.93, $p=0.27$) и общей выживаемости (OS) (HR=0.99, $p=0.90$) между двумя группами. Это испытание продемонстрировало, что НХТ безопасна при операбельном РМЖ, а достижение полного патоморфологического регресса (pCR) ассоциируется с благоприятным исходом. Исследо-

вания, проведенные немецкими учеными уже в 2010-х годах [Von Minckwitz et al, 2012], включавшие данные более чем о 21 тысячи больных, имели целью определить, предсказывает ли pCR улучшение отдалённых результатов лечения при различных подтипах РМЖ. Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и гистологическая степень злокачественности были использованы для классификации больных по подтипам РМЖ в соответствии с клинико-патоморфологическими критериями, недавно рекомендованными панелью экспертов St. Gallen-2011-2013 (с одним исключением: вместо Ki67, учитывалась степень злокачественности).

При люминальном В (HER2 -) 3-й степени злокачественности, ER — /HER2+ и трижды негативном раке pCR ассоциировался с улучшением выживаемости. Однако при люминальном А и люминальном В/HER2+ раке не было отмечено корреляции. Это свидетельствует о том, что включение пациентов «низкого риска» может иметь существенный неблагоприятный дилюционный (разбавляющий) эффект на способность продемонстрировать улучшение исходов среди женщин с высоко пролиферирующими опухолями с pCR. Анализ исследования I-SP4 показал схожие результаты в подгруппах низкого риска. Подгруппы низкого риска имели низкую частоту pCR, но благоприятные исходы независимо от степени ответа [Esserman et al, 2012].

Результаты проведенных исследований поддерживают точку зрения о том, что pCR является важным краткосрочным суррогатным тестом результатов выживаемости при более агрессивных опухолях и трижды негативном РМЖ.

Ответ на НХТ позволяет выполнить менее калечащую операцию на молочной железе и может привести к уменьшению объема подмышечной диссекции (с помощью выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов). Полный патоморфологический регресс после НХТ как бы идентифицирует группу пациентов с более низким риском местно-регионарного рецидивирования, возможно не нуждающуюся в облучении грудной стенки и регионарной зоны лимфоузлов. Необходимо отметить, что подходящие данные по выполнению биопсии сигнальных лимфоузлов после НХТ применимы только к пациентам с условно операбельным РМЖ (T2-3N0-1) и не могут быть экстраполированы на больных с местно-распространенным заболеванием (T4N2). Особая осторожность требуется и у пациенток с подтвержденными морфологически метастатическими лимфоузлами до НХТ. Два проспективных испытания, представленных в 2012 в Сан-Антонио, продемонстрировали показатели ложно-отрицательных заключений (12.6% и 14.2% соответственно) слегка более высокие, чем при исследовании up front [Boughey, 2012; Kuehn, 2012]. Более того, число удаляемых сигнальных лимфоузлов обратно коррелирует с ложно-негативными показателями заключений, и эти данные свидетельствуют о том, что удаление по крайне мере двух сигнальных лимфоузлов является важным маркером для оценки точности биопсии сигнальных лимфоузлов после НХТ.

Данные комбинированного анализа 2-х исследований, недавно опубликованных [Mamounas, 2012], показали, что 10-летняя кумулятивная частота местно-регионарных рецидивов равнялась 12.3% после мастэктомия (8.9% местных и 3.4% регионарных) и 10.3% после органосохраняющих операций + лучевой терапии только на молочную железу (8.1% местных и 2.2% региональных)

Независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива у больных, подвергающихся органосохраняющим операциям, оказались: 1) возраст, 2) клинический статус лимфоузлов до химиотерапии, 3) патоморфологический статус первичной опухоли и лимфоузлов в ответ на химиотерапию. У больных, подвергавшихся радикальной мастэктомии независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива оказались: 1) клинический размер опухоли до начала НХТ, 2) клинический статус лимфоузлов до начала проведения НХТ и 3) патоморфологический статус первичной опухоли и лимфоузлов в ответ на химиотерапию. Используя эти независимые предсказывающие признаки, можно определить риск местно-регионарного рецидива с большей точностью и, соответственно, могут быть индивидуализированы показания к послеоперационной лучевой терапии.

Режимы последовательной таксан-антрациклин содержащей «трехлекарственной» (ТАС) терапии становятся стандартом неоадъювантной терапии больных РМЖ с II–III ста-

дией, являющихся в принципе кандидатами для химиотерапии. В эти режимы включается трастузумаб при HER2+ заболевании. Эти режимы приводят к полной морфологической регрессии (pCR) у 20–50% пациентов с подтипами РМЖ, ассоциированными с высокими пролиферативными показателями. Несмотря на то, что применяющиеся стандарты терапии приносят существенную пользу больным pCR, больные с резидуальным заболеванием имеют значительный риск рецидива заболевания. Так, у большинства больных с HER2 — позитивным и трижды негативным РМЖ, не достигших pCR, развиваются отдаленные метастазы в ближайшие 3 года после терапии [Esserman et al, 2012]. Попытки увеличить показатель полного патоморфологического ответа (pCR) с помощью дополнительных стандартных химиотерапевтических препаратов оказались безуспешными [Bear et al, 2012]. Поэтому необходимы дальнейшие усилия с целью улучшения показателей pCR, а также разработки альтернативных видов терапии для женщин с резидуальным заболеванием после стандартной неоадъювантной химиотерапии.

В настоящее время проводится ряд исследований с целью оценки влияния химиотерапии у женщин с ЭР+ РМЖ и метастатически пораженными лимфоузлами (pN+) [NS-NIH]. Исследования, оценивающие шкалы риска рецидива, показали, что многие женщины с ранним ЭР+ РМЖ получали минимальную пользу или вообще никакой от дополнения химиотерапии к эндокринотерапии. Поэтому неудивительно, что показатели патоморфологического полного ответа (pCR) на неоадъювантную химиотерапию чрезвычайно низкие у этой популяции, а исход заболевания (т. е. отдаленные результаты) никак не ассоциируется у них с достижением pCR. Принимая во внимание эти сведения, неоадъювантное применение гормонотерапии представляется идеальным для оценки различных видов эндокринотерапии. Проведённые рандомизированные исследования II фазы неоадъювантной эндокринотерапии тамоксифеном против летрозола в течение 4 месяцев и оценки патоморфологических особенностей опухоли после лечения позволили создать прогностический индекс PEPI (a response-based preoperative endocrine prognostic index). Индекс PEPI может выявлять группу женщин, нуждающихся только в эндокринотерапии [Ellis,2008]. Индекс PEPI был проверен на независимой когорте пациентов из другого исследования неоадъювантной гормонотерапии — испытания IMPACT [Smith и др. 2005]. Авторы пришли к выводу, что «пациенты со стадией pT1 или pT0 после неоадъювантной эндокринотерапии и низким риском по профилю биомаркера (PEPI score 0) хирургического вмешательства, характеризуются крайне низким риском рецидива и поэтому едва ли имеют пользу от адъювантной химиотерапии. Результаты рандомизированного неоадъювантного испытания II фазы (Z 1031), сравнивающие три ингибитора ароматазы у постменопаузальных женщин с ER + РМЖ II–III стадии продемонстрировали общий клинический ответ, равнявшийся 63% и высокую частоту органосохраняющих операций (58%). Они также показали, что благоприятное значение шкалы PEPI чаще наблюдаются при люминальном А, чем при люминальном В РМЖ (27,1% vs 10,7%; p=0,004) [Ellis et al, 2011]. Понимание того, что ER + низко пролиферирующие опухоли обычно не чувствительны к химиотерапии (низкие показатели pCR), привело к параллельному пути исследований неоадъювантной эндокринотерапии, в котором т. н. индекс пролиферации Ki67 можно рассматривать как подходящий суррогатный маркер ответа на лечение и, в конечном итоге — важный тест исхода заболевания. В целом можно утверждать, что наблюдающийся заметный прогресс в неоадъювантной терапии (как в стандартной, так и в исследовательской) дает основание рассматривать шире подход к персонифицированному лечению РМЖ — менее токсичному и улучшающему выживаемость этих пациентов.

Адъювантная химиотерапия сегодня имеет уже более длительную историю. В прошлом решение в отношении адъювантной химиотерапии при раннем (операбельном) раке молочной железы всецело принималось на основании клинико-патоморфологических признаков, таких как стадия опухоли и состояние регионарных лимфоузлов. Однако в последние годы увеличивается информация о решающем значении биологии опухоли, как для прогноза, так и вариабельности ответа на химиотерапию [Sorlie et al. 2001]. Сегодня в противовес мнению о том, что все гормон-

рецептор позитивные опухоли (ER+/PR+) резистентны к химиотерапии, появилась и стремительно обосновывается концепция высокого и низкого риска ER+ рака молочной железы. Так выделены люминальные А подобные опухоли, где «пропорциональная» польза от адъювантной химиотерапии минимальна независимо от стадии. Поэтому многие исследователи рекомендуют избегать назначение адъювантной химиотерапии у больных люминальным А раком с негативными лимфоузлами (pN0). В отношении больных с поражением лимфоузлов (pN+) всё же рекомендуется обсуждение вопроса о назначении химиотерапии дополнительно к эндокринотерапии, хотя пропорциональная польза невысока, а абсолютная польза вообще не ясна. Люминальный А и люминальный В РМЖ могут быть определены иммуногистохимически по уровням экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER2 и Ki — 67. Предложены разнообразные критерии, хотя всё ещё нет согласия о наилучшем методе оценки [Bhargava, 2010; Cheang, 2009; Dawood, 2011; Goldhirsch, 2011].

В одном из подходов отличие люминального А от люминального В (HER2-негативного) РМЖ определяется полуколичественной оценкой экспрессии Ki-67 с предполагаемым «разделительным срезом» в 14%. Этот водораздел в 14%, впервые определённый Cheang с соавт., был уточнён молекулярно-генетически идентификацией люминального А и люминального В подтипов с показателями чувствительности и специфичности равными 77% и 78% соответственно. Более того, в большой когорте больных ранним РМЖ иммуногистохимически определённые люминальные В опухоли (или HER2 позитивные или Ki 67 ≥ 14%) ассоциировались с неблагоприятным исходом в сравнении с люминальным А РМЖ. Большинство люминальных А опухолей имеют превосходный прогноз на одной эндокринотерапии, однако люминальные опухоли, особенно люминальный А РМЖ, характеризуются отсроченным риском рецидива после безрецидивного интервала от 5 до 15 лет. Люминальные А и В РМЖ являются молекулярно крайне гетерогенными. Лечебные подходы к люминальным А опухолям с метастазами в лимфоузлах остаются неясными. Клиническое вовлечение лимфоузлов подразумевает необходимость применения адъювантной химиотерапии. Однако обычно хорошие исходы люминального А заболевания на одной эндокринотерапии в сочетании с относительной химиорезистентностью скорее говорят о том, что эти опухоли должны лечиться скорее на основе биологических особенностей, а не стадии заболевания. Точно так же, как опухоли с агрессивными биологическими характеристиками (Her^2 — позитивные, трижды негативные) часто подвергаются химиотерапии, несмотря на маленький размер или отсутствие метастазов в лимфоузлах, вполне возможно, что такая же терапия привносит не больше дополнительной пользы, чем при применении эндокринотерапии при менее агрессивных опухолях.

Химиотерапию следует избегать у больных с небольшими опухолями без метастазов в лимфоузлах (pT1N0M0), в то время как при наличии регионарных метастазов (pN+) в крупных опухолях (T2-3) высокой степени пролиферации, инвазии лимфатических или кровеносных сосудов следует делать выбор в пользу адъювантной химиотерапии. Необходимо, конечно, принимать во внимание и другие дополнительные признаки, включая возраст, статус пациента и наличие сопутствующих заболеваний.

Не все больные с высоким риском рецидива заболевания выигрывают от химиотерапии.

Примечательно, что после 10-летнего среднего периода наблюдения, приблизительно 60% больных из категории высокого риска, получавших один тамоксифен, прожили без рецидива заболевания. Следовательно, значительная пропорция больных с прогнозируемым высоким риском рецидива фактически не будет иметь рецидив, несмотря на отсутствие химиотерапии.

Люминальные В опухоли характеризуются высокими пролиферативными показателями, агрессивностью и увеличенным риском рецидива. При этих опухолях рекомендуется химиотерапия дополнительно к эндокринотерапии. Однако нет данных, чётко определяющих, какая химиотерапия должна считаться стандартом адъювантного лечения при рецептор-негативных опухолях, или достаточно эффективна менее интенсивная химиотерапия. Поэтому выбор лечения должен основываться так же и на клинической оценке риска реци-

дива. При люминальных В опухолях с дополнительными признаками высокого риска pT2 и > и/или p N1 и >) можно считать резонным назначение последовательной антрациклин таксаны- содержащей химиотерапии. При отсутствии признаков высокого риска рекомендуется менее интенсивная химиотерапия — такая как доцетаксел/циклофосфамид (TC), доксорубицин/циклофосфамид (AC) или CMF, не столь токсичная, но достаточно эффективная [Jones, 2006; Fisher, 1990; Shulman, 2011].

Стандартное адьювантное лечение HER2 позитивного РМЖ включает трастузумаб плюс химиотерапию, предпочтительно основанную на антрациклинах и таксанах. Однако только небольшой процент пациентов, получающих адьювантные антрациклины, выигрывает от лечения, но все подвержены связанной с этим токсичности. Риск кардиотоксичности увеличивается особенно при одновременном лечении трастузумабом. Таким образом, наиболее сложное решение при HER2+ РМЖ касается включения или не включения антрациклинов в лечебный режим. До тех пор, пока вопрос о необходимости применения антрациклинов не будет решён, выбор режима адьювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ должен базироваться на клинической оценке риска рецидива. При наличии клинических признаков высокого риска (pT2 и> и/или pN1 и >) резонно назначение режима, включающего антрациклины. И наоборот, опухоли более низкого риска могут лечиться по схеме CTH (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). Альтернативные химиотерапевтические опорные режимы, которые можно добавить к анти-HER2 терапии, включают схемы TC (доцетаксел+циклофосфамид) или еженедельный паклитаксел.

Трижды негативный РМЖ обычно ассоциируется с плохим прогнозом. Однако молекулярные и клинико-морфологические данные показывают, что трижды негативный рак представляет собой гетерогенное заболевание. В частности, гистологические особые (special) типы РМЖ, некоторые из которых характеризуются превосходным прогнозом, обычно классифицируются как трижды-негативный РМЖ (THPMЖ). Из 18 различных гистологических особых типов РМЖ по крайней мере 4 редких типа: медуллярный, метапластический, апокриновый и адено-кистозный рак — преимущественно негативные в отношении ER, PR и HER2 [Tavassoli, 2003].

Метапластическая карцинома характеризуется плохим прогнозом по сравнению с THPMЖ не специального «особого» типа. Наоборот, аденокистозная и медуллярная карцинома, несмотря на высокий пролиферативный индекс, как правило характеризуются прекрасным прогнозом. Однако нет достаточных и убедительных данных о роли адъювантной химиотерапии особых типов РМЖ из-за их редкой встречаемости.

В случаях хорошего прогноза THPMЖ рекомендуется, чтобы диагноз подтверждался патологом с большим опытом работы с редкими подтипами опухолей. В этих случаях при отсутствии регионарных метастазов (pN0) можно избежать назначения адъювантной химиотерапии. Однако при наличии метастазов в лимфатических узлах (pN+), даже при подтипе с хорошим прогнозом, рекомендуется адъювантная химиотерапия, так как безопасность пациентов, не получавших химиотерапии, не гарантируется из-за отсутствия данных.

Исключая редкие с хорошим прогнозом «особые» типы, трижды негативные опухоли должны подвергаться химиотерапии, обычно последовательными антрациклин/таксановыми режимами, особенно при метастатических лимфоузлах (pN+). Нет достаточных данных, сравнивающих менее интенсивные химиотерапевтические режимы со стандартным антрацилин/таксановым режимом при относительного более низком риске (pT1N0) THPMЖ. Хотя может быть принято решение в пользу режимов TC или CMF, особенно если нет каких-то специфических противопоказаний, касающихся токсичности лечения.

При наличии BRCA-ассоциированного THPMЖ считаются показанными препараты платины. Хотя превосходный ответ на цисплатин наблюдался при трижды негативном BRCA-ассоциированным РМЖ с полным патоморфологическим регрессом (pCR), превышающим 80%, при спорадическом THPMЖ полный регресс (pCR) наблюдался значительно реже — около 20% [Byrski, 2010, Silver, 2010]. Таким образом, режимы на основе платины не рекомендуются, как стандартное адъювантное лечение спорадического THPMЖ.

РМЖ у молодых пациентов (моложе 35 лет), обычно характеризуется агрессивно-

стью заболеваний, включая высокую частоту недифференцированных, гормонорезистентных и HER2-позитивных опухолей, и, возможно, ассоциируется с уникальными биологическими характеристиками в сравнении с более пожилыми женщинами. Хотя, по мнению Anders [2008], молодой возраст сам по себе не является независимым фактором плохого прогноза. Несмотря на то, что люминальноподобный А рак встречается реже у молодых в сравнении с пожилыми женщинами, эти опухоли могут подвергаться одной эндокринотерапии (обычно с блокадой продукции эстрогенов). Все же, поскольку молодой возраст является плохим прогностическим фактором, при люминальном В, HER2-позитивном и трижды негативном РМЖ рекомендуется назначение адъювантной полихимиотерапии, включая антрациклины и таксаны, даже при негативных (pN0) лимфоузлах.

Надо помнить, что адъювантная химиотерапия у молодых пациентов гонадотоксична.

У пожилых пациентов (65 лет и старше) при решении вопроса о назначении адъювантной химиотерапии её потенциальный благоприятный эффект должен быть сбалансирован с риском токсичности, функциональных нарушений и снижением качества жизни. Пожилые пациенты с биологически агрессивным РМЖ могут иметь такую же пользу от химиотерапии, как и более молодые женщины, если у них немногочисленные и неопасные сопутствующие заболевания. Но даже и в этой отобранной группе пожилых может наблюдаться нарастание токсичности от химиотерапии [Muss, 2007]. Рекомендуется назначение адъювантной химиотерапии «пригодным» пожилым пациентам с метастазами в лимфоузлах (pN+), с отрицательными гормональными рецепторами (ER-/PR-), а также и больным ER+ люминальным В раком и больным с негативными лимфоузлами (pN0) при отрицательных гормональных рецепторах (ER-/PR-).

Комбинированное лечение (полихимиотерапия) предпочтительнее, чем терапия одиночными агентами.

Как следует из вышеизложенного, современные представления о разнородности и биологических особенностях РМЖ позволяют приблизиться к большей индивидуализации лечения РМЖ.

Литература

Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27./Clin Oncol. 2006.-vol.24. — pp.2019-2027.

1. Rastogi P, Andcrson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27./Clin Oncol. 2008. vol.26.-pp.778-785.

Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR.Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res. 1986. — vol.46. — pp.2578-2581.

2. Hortobagyi GN, Ames PC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer. 1988.-vol.62.-2507-2516.

Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer./Clin Oncol. 1998.-vol.16. — pp.2672-2685.

3. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute./Clin Oncol. 1998.-vol.16. — pp.93-100.

Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes./Clin Oncol. 2012. — vol. 30.-pp.1796-1804.

Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results froix the I-SPY 1 l'RIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657./ Clin Oncol. 2012. — vol 30. — pp.3242-3249.

4. Boughey C, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (TO-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy — results from the ACOSOG Z1071 trial. Cancer Res. 2012, 72 (24 suppl): Abstr S2–1.
5. Kuehn T, Bauerfeind IGP, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy
before or after neoadjuvant chemotherapy-final results from the Prospective German, multiinstitutional SENTINA-Trial. Cancer Res. 2012.-vol. 72 (24 Suppl.): Abstr S2–2.
6. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam)), etal. Predictorsoflocoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27./Clin Oncol. 2012.-vol.30.-pp3960–3966.

Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl) Med. 2012.-vol.366. — pp.310-320.

7. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptorpositive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics./Natl Cancer Inst. 2008.-vol.100.-pp.1380-1388.

Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAMSO-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. JClin Oncol. 2011.-vol.29. — pp.2342-2349.

8. Sorlie T. Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 vol. 98 pp.10869-10874.
9. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. Cancer 2010 vol. 116 pp.1431-1439.
10. Cheang MC. Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer./Nutl Cancer inst. 2009 vol. 101 pp. 736-750.
11. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: Results from a large cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2011 vol. 126 pp. 185-192.
12. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes— dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Onco/. 2001 vol. 22 pp.1736-1747.
13. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.; Clin Oncol. 2. 2006 vol. 24 pp. 5381-5387.
14. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without inserval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-15./Clin Oncol. 1990 vol. 8 pp. 1483-1496.
15. Shulman LN, Cirrincione CT, Berry DA, et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101/Clin Oncol. 2012 vol. 30 pp. 4071-4076.
16. Tavassoli
FA, Devilee P (cds). Pathology 6- Genetics ofTumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon; International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
17. Byrski T, Gronwald], Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA 1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy./Clin Oncol. 2010 vol. 28 pp.375-379.
18. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer,/Clin Oncol. 2010 vol. 28 pp.1145-1153.
19. Anders CK, Hsu DS. Broadwater G, et a1. Young age at diagnose correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancer with shared patterns of gene expression./Clin Oncol 2008; vol. 26 pp. 3324-3330.
20. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. Brea: 16 Suppl. 2007; 2: S159-S165.