

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Урманбаева Д.А., Мамарасулова Д.З.

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

В обзоре проанализирована современная информация по диагностике и лечению пациенток с первичным операбельным раком молочной железы (РМЖ), уделено внимание разработке персонализированных подходов к стратегии лечения этого распространенного заболевания.

В статье авторы приводят результаты клинических исследований, которые подтверждают роль определения экспрессии рецепторов половых гормонов (эстрогенов (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста (Her2/neu), а также маркера пролиферативной активности клеток Ki-67 не только для своевременного и полноценного, но и для индивидуального лечения пациентов. Подбор подтипов данного заболевания, основанный на клинико-морфологическом, молекулярно-генетическом, эпидемиологическом и других подходах, а также заметные различия в факторах риска позволяют говорить о том, что вопрос лечения пациенток с раком молочной железы окончательно не решен. Тем не менее, современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития рака молочной железы, его чувствительности или устойчивости к различным препаратам и воздействиям позволяет разработать переход от средних стандартных схем терапии к назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациентки и биологическими особенностями опухоли. Кроме того, углубление нашего понимания биологии рака молочной железы может стать ключом к пониманию развития местных рецидивов и отдаленных метастазов после радикального лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, эстроген, прогестерон, Ki-67.

КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР

Урманбаева Д.А., Мамарасулова Д.З.

Андижон давлат тиббиёт институти

Аннотация

Шарҳда бирламчи операция қилинадиган кўкрак бези саратони билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш бўйича долзарб маълумотлар таҳлил қилинади, ушбу

кенг тарқалган касалликни даволаш стратегиясига шахсий ёндашувларни ишлаб чиқишга эътибор қаратилади.

Мақолада муаллифлар жинсий гормон рецепторлари (эстрогенлар (ЭР), прогестерон (ПР), эпидермал ўсиш омили (Хер2/неу)), шунингдек, пролифератив фаоллик маркерини аниқлашнинг ролини тасдиқловчи клиник тадқиқотлар натижаларини тақдим этадилар. Нафақат Ки-67 ҳужайраларининг ўз вақтида ва тўлиқ, балки беморларни индивидуал даволаш учун. Ушбу касалликнинг кичик турларини клиник, морфологик, молекуляр, генетик, эпидемиологик ва бошқа ёндашувлар асосида танлаш, шунингдек, хавф омилларининг сезиларли фарқлари кўкрак бези саратони билан оғриган беморларни даволаш масаласи аниқ ҳал қилинмаганлигини кўрсатади. Шунга қарамай, кўкрак бези саратонининг пайдо бўлиши ва ривожланишининг молекуляр механизмлари, унинг сезгирлиги ёки турли хил дорилар ва таъсирларга чидамлилиги ҳақидаги ҳозирги билим даражаси беморнинг индивидуал хусусиятларига ва ўсманинг биологик хусусиятларига мувофиқ ўртача стандарт терапия режимларидан даволанишни буюришга ўтишни ривожлантиришга имкон беради. Бундан ташқари, кўкрак бези саратони биологияси ҳақидаги тушунчамизни чуқурлаштириш радикал даволанишдан кейин маҳаллий қайталанишлар ва узоқ метастазларнинг ривожланишини тушунишнинг калити бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: кўкрак бези саратони, рақамлаштириш, эстроген, прогестерон, Ки-67.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

Urmanbaeva D.A., Mamarasulova D.Z.

Andijan state medical institute

Abstract

The review analyzes current information on the diagnosis and treatment of patients with primary operable breast cancer (BC), paying attention to the development of personalized approaches to the treatment strategy for this common disease.

In the article, the authors present the results of clinical studies that confirm the role of determining the expression of sex hormone receptors (estrogens (ER), progesterone (PR), epidermal growth factor (Her2 / neu), as well as the marker of cell proliferative activity Ki-67 not only for timely and complete, but also for individual treatment of patients. The selection of subtypes of this disease, based on clinical, morphological, molecular genetic, epidemiological and other approaches, as well as significant differences in risk factors, suggest that the issue of treating patients with breast cancer has not been finally resolved. Nevertheless, the current level of knowledge about the molecular mechanisms of the occurrence and development of breast cancer, its sensitivity or resistance to various drugs and effects makes it possible to develop a transition from average standard therapy regimens to prescribing treatment in accordance with the individual characteristics of the patient and the biological characteristics of the tumor. In addition,

deepening our understanding of the biology of breast cancer may be the key to understanding the development of local relapses and distant metastases after radical treatment.

Keywords: breast cancer, diagnostics, estrogen, progesterone, Ki-67.

Актуальность. Рак молочной железы (breast cancer) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности женщин в экономически развитых странах. Ежегодно в мире выявляют не менее 1,3 млн новых случаев рака молочной железы. Заболеваемость раком молочной железы в Европе в год составляет 50-105, а смертность – 21,5 случая на 100 тыс. По данным GLOBOCAN (2018), примерно у 2,1 миллиона женщин был диагностирован рак молочной железы, что составляет 11,6% от общего числа злокачественных новообразований. Это свидетельствует о том, что среди женщин со злокачественными опухолями рак молочной железы встречается у каждой четвертой, и Узбекистан не исключение [1].

В клинической практике различают первичный операбельный, местно диссеминированный (первичный неоперабельный) и метастатический рак молочной железы. Первичный операбельный рак молочной железы – это условное понятие, выделенное специально для хирургического лечения. Его определение позволяет планировать объем хирургического вмешательства и комплексного лечения на предоперационном этапе с учетом современных подходов к проблеме рака молочной железы [1, 2]. Включает рак молочной железы на уровне T1–T2, N0 или N1 при отсутствии отдаленных метастазов (M0).

Первичное обследование пациенток на предмет терапевтического эффекта всех видов включает в себя клинико-лабораторные исследования, применение инструментальных методов (маммография, ультразвуковое исследование молочной железы и участков регионарного метастазирования, печени и органов малого таза, магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез, рентгенография грудной полости, радионуклидное исследование костей скелета с рентгенографией зон скопления диагностического препарата, компьютерная томография по показаниям (СТ)) [6–10].

В настоящее время МРТ обладает самой высокой чувствительностью для выявления новообразований у женщин на фоне хорошо развитой железистой ткани, этот метод считается наиболее информативным при множественных узлах рака молочной железы. МРТ с динамическим контрастным усилением позволяет достоверно выявлять васкуляризированные новообразования молочных желез, проводить дифференциальную диагностику. Благодаря своей высокой чувствительности в диагностике рака молочной железы МРТ

становится все более популярной в скрининге женщин из группы риска [11, 12].

Важное место в первичной диагностике рака молочной железы принадлежит патоморфологическому (цитологическому) исследованию биопсийного материала [13]. Чувствительность цитологического метода в диагностике новообразований молочной железы составляет 99,1%, специфичность — 93,5%, точность — 98,0%. Неинформативный материал получен в 13,5% наблюдений. Основными факторами, снижающими эффективность цитологического метода исследования, являются получение неинформативного материала и трудности с дифференциальной цитоморфологической диагностикой [13]. Прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем позволяет установить диагноз рака молочной железы на доклинической стадии развития опухоли. Этот метод является относительно простым, малоинвазивным и экономически целесообразным, его точность диагностики рака при новообразованиях молочной железы составляет 95,0% [14].

Определение молекулярных подтипов рака молочной железы в настоящее время базируется на результатах оценки экспрессии рецепторов половых гормонов (эстрогенов (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста (Her2/neu), а также маркера пролиферативной активности клеток Ki-67. высокая экспрессия многих генов и делятся на 2 подтипа. Люминальный подтип рака молочной железы А имеет самую высокую экспрессию кластера гена ER и низкую экспрессию маркеров пролиферации, является показанием к гормональной терапии (ГТ); чувствительность к химиотерапии (КТ) незначительна [15, 16, 18, 19]. При люминальном подтипе В рака молочной железы отмечается более низкая экспрессия гормональных рецепторов, повышенная экспрессия маркеров пролиферации и более высокая степень гистологических злокачественных новообразований, чем при люминальном подтипе А. Подтип В характеризуется более неблагоприятным прогнозом и другим профилем ответа на системную терапию (ГТ и КТ) [2, 19].

Опухоли с фенотипом Her2/neu+ (люминальный В/Her2/neu+, нелюминальный/Her2/neu+) отмечаются у более молодых пациентов (преимущественно до 40 лет), для них характерны множественные метастатические поражения лимфатических узлов, отсутствие (или крайне низкая экспрессия) рецепторов гормонов, более высокий уровень экспрессии антигена Ki-67. Независимо от экспрессии гормональных рецепторов, анти-Her2-терапия в таких случаях является компонентом химиотерапевтического лечения [2, 6].

Трижды негативный рак молочной железы характеризуется отсутствием экспрессии ER и PR, а также Her2/neu, отмечается у 8-20% пациенток с раком

молочной железы и является агрессивной формой заболевания. Эпидемиологические и клинические характеристики отличают его от других подтипов - включают молодой возраст на момент постановки диагноза, более высокий риск рецидива, более частое метастазирование в легкие и головной мозг, несмотря на гиперчувствительность к КТ.

Наиболее благоприятным является люминальный подтип А, который характеризуется (на I стадии) минимальной частотой рецидивов (6,5%), отдаленных метастазов (1,6%), максимальным периодом до прогрессирования (48 месяцев) и лучшими показателями 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (97,2 и 93,8% соответственно).

Адьювантная фармакотерапия с учетом биологического подтипа рака молочной железы позволяет снизить риск дальнейшего прогрессирования на 74,0% и компенсировать негативное влияние других клинико-морфологических факторов [17, 20, 21].

В перечень терапевтических мероприятий при раке молочной железы входит хирургическое лечение, неоадьювантное и/или адьювантное облучение (ПТ) и КТ, ГТ.

Хирургические вмешательства могут проводиться в рамках мастэктомии или в виде органосохраняющих операций (ОСО). Снижение объемов хирургического лечения рака молочной железы на начальных стадиях заболевания начало активно развиваться еще в 70-х годах прошлого века. На сегодняшний день существует множество методов хирургического лечения — от малоинвазивных до радикальных, варьирующихся по количеству стадий, наличию и объему реконструктивных техник.

Несмотря на увеличение количества выполняемых ОСО, все еще существует большая группа пациенток, которым показано выполнение радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц. Показаниями к радикальной мастэктомии являются центральная локализация опухолевого узла, мультицентрическая форма, наличие неблагоприятных рентгенологических признаков (множественные микрокальцинаты опухолевого характера). В связи с этим актуальным остается вопрос реконструкции молочной железы.

Условно все реконструктивные операции делятся на 3 типа: с использованием собственных тканей, с использованием тканевых экспандеров и эндопротезов и их различных комбинаций [62]. В настоящее время реконструкция молочной железы со смещением скелетно-мышечного лоскута TRAM отмечается многими авторами как «золотой стандарт» [63, 64]. При выборе оптимального метода реконструкции молочной железы необходимо учитывать множество факторов, в том числе возраст пациентки, индекс массы

тела, необходимость дальнейшего специфического лечения, пожелания пациентки [6]. Стандартом лечения продолжает оставаться радикальная мастэктомия (с одномоментной реконструкцией или без нее), альтернативным вариантом является подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса, что улучшает качество жизни пациенток и обеспечивает частоту местных рецидивов, аналогичную радикальной мастэктомии. Такие операции считаются целесообразными при условии отсутствия поражения вблизи соска опухолевым процессом. Одним из наиболее тяжелых осложнений подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса является некроз соска и/или ареолы, который приводит к потере установленного имплантата. Частота этого осложнения колеблется от 2,0 до 20,0%, причем чаще оно наблюдается в группе пациентов во время ПТ [3, 6]. Онкологическая безопасность кожносохраняющей мастэктомии была продемонстрирована в двух крупных метаанализах [7, 8], которые включали, соответственно, 9 исследований с участием около 3700 пациентов и 20 исследований с участием примерно 5600 пациентов. Разница в риске местного рецидива составила 0,4% [8].

Применение неоадьювантной терапии при относительно операбельных и неоперабельных формах рака молочной железы в настоящее время является стандартом. Тем не менее, при операбельном раке молочной железы использование предоперационной компьютерной томографии является предметом споров. На протяжении многих лет антрациклиновые антибиотики занимали лидирующие позиции в неоадьювантном лечении рака молочной железы. На сегодняшний день многочисленные исследования подтвердили высокую эффективность сочетанного применения антрациклинов и таксанов. Такая комбинация позволила достичь еще более высокой частоты полной морфологической регрессии и улучшить показатели выживаемости пациенток с раком молочной железы [10, 19]. Частота применения неоадьювантной системной терапии операбельного рака молочной железы в настоящее время увеличивается в связи с ее преимуществами, к которым относятся возможность органосохраняющей хирургии, улучшение безрецидивной выживаемости и возможность раннего определения ответа на системное лечение *in vivo*. Наиболее важным параметром для успешности лечения и улучшения общей выживаемости является достижение полного патоморфологического полного ответа (pCR), хотя показатель pCR у пациентов с люминальными опухолями А может быть менее информативным. Выявление подгрупп пациентов с высокими показателями pCR позволит проводить менее агрессивные хирургические или радиологические вмешательства. Пациенты, у которых не достигнут пПР, могут быть кандидатами на участие в послеоперационных

клинических исследованиях с использованием новых схем системного лечения [61, 80].

Наиболее значимым стало внедрение адъювантной системной терапии в повседневную клиническую практику у пациенток с первичным операбельным раком молочной железы.

Существует несколько терапевтических подходов и схем ХТ для лечения рака молочной железы. Наиболее изученными являются схемы, основанные на применении доцетаксела и антрациклинов [11, 15]. Существует 2 основные стратегии: последовательная и комбинированная полихимиотерапия доцетакселом и антрациклинами. У пациенток с раком молочной железы Her2/neu+ и размером опухоли <2 см (pT1b-cN0M0) специалисты рекомендуют неантрациклиновые схемы, включающие паклитаксел и таргетный препарат трастузумаб в течение 1 года, в то время как при более распространенном заболевании лечение следует начинать с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба [16, 17]. Некоторые крупные рандомизированные исследования показали важную роль доцетаксела в адъювантном лечении рака молочной железы Her2/neu+ на ранних стадиях с наличием и отсутствием повреждения регионарных лимфатических узлов в снижении риска рецидива заболевания и смертности, вызванных его прогрессированием [10, 11, 18, 19]. Таким образом, использование оценки молекулярных подтипов снижает сложность выбора лечения раннего рака молочной железы.

ГТ занимает важное место в лечении рецептор-положительного рака молочной железы, позволяя получить хорошие результаты при низкой токсичности. При назначении ГТ, помимо клинических данных, необходимо учитывать уровень Ki-67 и статус Her2. К наиболее эффективным препаратам 1-й линии относятся тамоксифен (применение до 5 лет), нестероидные и стероидные ингибиторы ароматазы (от 2 до 5 лет), фулвестрант. В случае неэффективности 1-й линии терапии возможен переход на 2-ю и последующие линии ГТ [14, 20, 21]. Тамоксифен широко используется в лечении и профилактике рецидивов эстрогензависимых форм рака молочной железы, однако наличие таких осложнений, как венозный тромбоз, тромбоэмболия, рак эндометрия, представляет определенную проблему при применении данного препарата [17, 20, 22]. Для женщин в пременопаузе тамоксифен является стандартом лечения. Учитывая риск смерти от рака эндометрия (0,4% для пациенток, принимавших тамоксифен в течение 10 лет, 0,2% для тех, кто принимал тамоксифен в течение 5 лет) и снижение риска смерти от рака молочной железы (абсолютное значение 2,8%), можно сделать вывод, что польза от приема тамоксифена в течение 10 лет перевешивает риск

осложнений. У пациентов с гормонозависимыми опухолями переход на ингибиторы ароматазы после 5 лет приема тамоксифена сопровождается снижением риска рецидива и летального исхода. Единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива рака молочной железы остается фулвестрант [16, 18].

Несмотря на то, что эндокринная терапия является основным видом лечения пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы, получить ответ на лечение удастся не во всех случаях. Речь идет о развитии первичной (*de novo*) и вторичной (приобретенной) резистентности к ранее выполненной ГТ, в ряде случаев вполне оправдан отказ от продолжения ГТ с последующим началом КТ [19,23].

Терапию трастузумабом проводят только у пациентов с уровнем гиперэкспрессии Her2/neu+++ или с подтвержденной амплификацией гена Her2/neu. Результаты лечения трастузумабом в сочетании с современными схемами химиотерапии и гормональной терапии свидетельствуют о том, что его применение в адъювантной схеме у пациенток с операбельным раком молочной железы повышает выживаемость, снижает риск рецидива, возникновения отдаленных метастазов и хорошо переносится, что позволяет широко использовать его в клинической практике. В то же время определенная группа пациентов с Her2/neu+ может избежать назначения цитотоксической КТ [104–109].

Важной клинической проблемой является резистентность к анти-Her2 препаратам, которая отмечается как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. У некоторых пациентов развивается резистентность к препарату, а у некоторых пациентов изначально нечувствительность к нему. На сегодняшний день возможности Her2/neu+ терапии рака молочной железы значительно расширились в связи с появлением новых препаратов — пертузумаба и T-DM1.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность применения малой молекулы ингибитора Her2/neu и EGFR — лапатиниба — в различных комбинациях [113, 114]. Появление новых клинических данных об уже используемых в рутинной практике таргетных препаратах и их комбинациях приводит к естественной эволюции терапевтических подходов.

Молекулярная классификация прочно вошла в клиническую практику, что позволит повысить значение обычных клинических признаков опухоли в прогнозе местного рецидива рака молочной железы [118]. Параллельное углубление нашего понимания биологии опухолей может стать ключом к пониманию риска местного рецидива после радикального лечения.

Таким образом, молекулярные подтипы, чувствительность или

резистентность опухолей к тем или иным препаратам существенно влияют на результаты лечения пациенток с раком молочной железы. Несмотря на то, что молекулярная классификация опухолей прочно вошла в клиническую практику, существующие на сегодняшний день стандартные схемы ПХТ, ГТ и таргетной терапии не всегда оправдывают ожидания по эффективности лечения. Все больше исследователей выбирают стратегию применения персонализированного подхода к тактике лечения пациентов с раком молочной железы с использованием комплекса терапевтических эффектов у конкретной пациентки после изучения чувствительности опухоли к средствам ПХТ и применения таргетной терапии.

Выводы. Наконец, отметим, что выраженная гетерогенность рака молочной железы и выделение подтипов этого заболевания, основанное на клинико-морфологическом, молекулярно-генетическом, эпидемиологическом и других подходах, а также заметные различия в факторах риска позволяют говорить о том, что вопрос лечения пациенток с раком молочной железы окончательно не решен. Тем не менее, современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития рака молочной железы, его чувствительности или устойчивости к различным препаратам и воздействиям позволяет разработать переход от средних стандартных схем терапии к назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациентки и биологическими особенностями опухоли. Кроме того, углубление нашего понимания биологии рака молочной железы может стать ключом к пониманию развития местных рецидивов и отдаленных метастазов после радикального лечения.

Использованная литература:

1. Конат-Бонска К., Матковский Р., Блащик Й. и др. Рак молочной железы все чаще поражает молодых женщин? *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (13): 4884 (<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/13/4884>).
2. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. Предложены новые клинико-патологические суррогатные определения просвета А и люминального В (HER2-негативного) внутренних подтипов рака молочной железы. *Cancer Breast Cancer Res* 2014; 16 (3): R65 (<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3679>).
3. Поляк К. Гетерогенность при раке молочной железы. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 3786–88.
4. Перу С.М., Сёрли Т., Эйзен М.Б. и др. Молекулярные портреты опухолей молочной железы человека. *Nature* 2000; 406 (6797): 747–52.

5. Хейс Д.Ф., Айзекс К., Стернс В. Прогностические факторы при раке молочной железы: современные и новые предикторы метастазирования. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6 (4): 375–392.
6. Гидроз Я.А., Скотт-Коннер СеХ, Вейгет Р.Дж. Ведение беременных женщин с раком молочной железы. *J Surg Oncol* 2011; 103 (4): 337–40.
7. Буллиер Б., Макгроган Г., Боннефой Х. и др. Особенности визуализации спорадического рака молочной железы у женщин в возрасте до 40 лет. *Eur Radiol* 2013; 23 (12): 3237–45.
8. Оливас-Магуреги С., Вилласенор-Наварро Ю., Феррари-Карбальо Т. и др. Важность предоперационной оценки мультифокального и мультицентрического рака молочной железы с помощью магнитно-резонансной томографии у женщин с плотной паренхимой. *Rev Invest Clin* 2008; 60 (5): 382–9.
9. Коррадини С., Рейц Д., Пазос М. и др. Мастэктомия или органосохраняющая терапия при раннем раке молочной железы в реальной клинической практике: сравнение исходов 7565 случаев. *Раки* 2019; 1 1(2): 160 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/2/160>).
10. Паллоне М.Дж., Поплак С., Барт Р.Дж. и др. Сочетание МРТ на спине лежа и оптического 3D-сканирования для улучшения хирургического планирования операций с сохранением груди. *Труды SPIE* 2012; 8316: id. 83163В (DOI: 10.1117/12.912803)
11. Соарес Ф., Джанела Ф., Перейра М. и al. 3D лакуарность в мультифрактальном анализе опухолевых поражений молочной железы при динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. *IEEE Trans Image Process* 2013; 22(11–12): 4422–35.
12. Шиллинг К., Нараянан Д., Калиняк Дж.Е. и др. Позитронно-эмиссионная маммография в предоперационном планировании рака молочной железы: сравнение с магнитно-резонансной томографией. *Eur J Nucl Med mol Imag* 2011; 38 (1): 23–6.
13. Фанн Дж.С.-И., Чанг К.-Дж., Сюй С.И. и др. Влияние гипердиагностики на долгосрочную выживаемость при раке молочной железы. *Раки* 2019; 11: 325 (<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/3/325>).
14. Огбуанья А.У., Аньянву С.Н., Ияре Е.Ф. и др. Роль тонкоигольной аспирационной цитологии в тройной оценке пациентов со злокачественными уплотнениями молочной железы. *Niger J Surg* 2020; 26 (1): 35–41.
15. Цуй Х., Шифф Р., Арпино Г. и др. Биология потери рецептора прогестерона при раке молочной железы и ее значение для эндокринной терапии. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7721–35.

16. Ракха Е.А., Эль-Сайед М.Е., Грин А.Р. и др. Биологическая и клиническая характеристика рака молочной железы с фенотипом с положительным рецептором одного гормона. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4772–78.
17. Гонсалвес А., Сабатье Р., Шараф-Жоффре Э. и др. Трижды негативный рак молочной железы: гистоклинические и молекулярные особенности, терапевтическое ведение и перспективы. *Бычий рак* 2013; 100 (5): 453–64.
18. Марком.К., Айзекс К., Харрис Л. и др. Комбинация летрозолола и трастузумаба в качестве Биологическая терапия первой или второй линии вызывает стойкие ответы в подмножестве HER2-положительных и ER-положительных опухолей молочной железы на поздних стадиях. *Лечение рака молочной железы* 2007; 102 (1): 43–9.
19. Крейтон С.Дж., Кент Осборн С., ван де Вийвер М.Дж. и др. Молекулярные профили потери рецепторов прогестерона при опухолях молочной железы человека. *Лечение рака молочной железы* 2009; 114: 287–99.
20. Бозе С. Трижды негативная карцинома молочной железы: морфологические и молекулярные подтипы. *Adv Anat Pathol* 2015; 22 (5): 306–13.