

СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.
SEMIGLAZOV V. F.

Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения

Diverse biology of breast cancer: search for adequate treatment

Цитирование: Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: ??????????????????–2016–3–XX–XX

Резюме

В статье представлены результаты последних исследований механизмов резистентности к эндокринотерапии ER+ люминальных опухолей и анти-HER2 терапии HER2 – позитивных опухолей, а также информация о существовании шести молекулярно-генетических подтипов среди трижды негативного рака молочной железы (РМЖ).

Делается вывод о том, что более точная молекулярно-генетическая характеристика клинических (ИГХ) подтипов РМЖ улучшит планирование адекватного лечения.

Abstract

The article describes the results of the latest studies focused on the mechanisms of resistance for endocrine therapy of ER+ luminal tumors and anti-HER2 therapy of HER2-positive tumors. Also the author gives an information about six molecular-genetic subtypes among triple-negative breast cancer (BC) concluding that more precise molecular-genetic tests of clinical subtypes (IHC) would improve planning of adequate treatment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

патологические подтипы рака молочной железы,
системное лечение

KEY WORDS

pathological subtypes of breast cancer,
systematic treatment

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семиглазов Владимир Федорович – заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, член-корр. РАН, профессор, e-mail: ssemiglazov@mail.ru; vsemizlazov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Semiglazov Vladimir Federovich – professor, head of Reproductive system tumors research department FGBU N.N.Petrov Oncological Research Institution, e-mail: ssemiglazov@mail.ru; vsemizlazov@mail.ru

Рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) связан с отсутствием точных знаний о механизме возникновения этих опухолей и как следствие – с недостаточно эффективными мерами первичной профилактики с помощью применения антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы в группах риска (химиопрофилактика), профилактики ожирения и метаболических нарушений, регулярных физических упражнений и др.

В этих условиях широкое практическое внедрение вторичной профилактики (т.е. маммографического скрининга) обеспечивает заметное снижение (на 25–30%) смертности от РМЖ (опыт «старых» стран Европейского Союза и Сев. Америки) [1]. Еще более выраженное и нарастающее снижение смертности от РМЖ ассоциируется с системным адекватным лечением ранних (операбельных) стадий РМЖ.

В общем плане стандартного обследования пациентов с РМЖ, включая гистохимическое исследование опухоли, можно говорить о четырех основных подтипах РМЖ:

— люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные (особенно люминальный А) к гормонотерапии.

— HER2-экспрессирующий, потенциально чувствительный к анти-HER2-терапии;

— трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2. В рекомендациях ST.Gallen-2015 и ESMO-2015 пациенты с ТНРМЖ подлежат химиотерапии таксанами и антрациклинами, а при наличии мутации BRCA – возможно также применение препаратов платины (54% поддержка экспертов ST.Gallen, 2015) [2].

Даже и такой стандарт, если бы он применялся во всех учреждениях, обеспечил бы пропорциональное снижение частоты рецидивов заболевания на одну треть при десятилетнем наблюдении за пациентами и сокращение показателя смертности от РМЖ также на 30% (мета-анализ Oxford-EBCTCG, [3]). Однако столь заметное снижение смертности от РМЖ наблюдается в немногих странах.

Проведенные в последние годы клинические испытания неоадъювантной эндокринотерапии при люминальных опухолях (ER+/PR+) и HER2-позитивных РМЖ показали, что одно иммуногистохимическое определение (ИГХ) этих мишеней не отражает полную чувствительность к гормонотерапии (при ER+ опухолях) или к анти-HER2 терапии при сверхэкспрессии (+++) или амплификации гена HER2. Рандомизированные клинические испытания неоадъювантной гормонотерапии, включавшие постменопаузальных женщин с ER+/PR+ РМЖ показали, что чувствительными к лечению ингибиторами ароматазы оказались 40–60% пациентов [4, 5, 6, 7, 8]. Еще ниже чувствительность к неоадъювантной эндокринотерапии (овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы) у пременопаузальных пациентов [9, 10].

При этом надо иметь в виду, что при назначении после операции адъювантной эндокринотерапии как минимум на 5 лет практический врач основывается только на информации о позитивных рецепторах стероидных гормонов (ER+ и/или PR+), не оценивая какие-то другие предиктивные маркеры чувствительности опухоли к гормональному лечению. Хотя предложенная еще в 2013 году St.Gallen-конференцией иммуногистохимическая классификация РМЖ, поддержанная ESMO и ASCO, представляет собой удобный инструмент для планирования лечения РМЖ, она все же не отражает многие биологические характеристики опухоли в пределах каждого ИГХ-подтипа. В таблице 1 представлено сравнение иммуногистохимической и молекулярно-генетической классификаций РМЖ [1].

Так, генно-экспрессионный анализ, выполненный с помощью 50-генного классификатора PAM50 выявил, что среди ER-позитивных (люминальных) опухолей могут быть идентифицированы другие (нелюминальные) опухоли в 18.7% [11].

Исследование механизмов резистентности и гормонотерапии проецируется или на факторы роста, или на патогенетические пути, вовлекающие регуляцию клеточного цикла. Известно, что циклин-зависимые киназы (CDK 4/5) контролируют рост ER+(позитивные) РМЖ. В таблице 2 представлены молекулярные «мишени» резистентности к гормонотерапии и проводимые или завершенные клинические испытания ингибиторов этих мишеней с целью преодоления механизма резистентности [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Рассмотрим другую важнейшую модель, определяющую высокую агрессивность заболевания, приводившего раньше (до разработки моноклональных антител к HER2) к гибели большинство пациентов с HER2+ РМЖ. Что показали клинические испытания неоадъювантной анти-HER2 терапии? Даже двойная блокада HER2, HER1, HER3 с помощью комбинаций «трастузумаб+пертузумаб» или «трастузумаб+лапатиниб» (без химиотерапии) приводит к полному патоморфологическому регрессу первичной опухоли у 16–27% пациентов [18, 19, 20]. Это означает, что значительное число пациентов с HER2-позитивной опухолью (по ИГХ) не чувствительны к одной таргетной терапии без сопровождающей цитотоксической химиотерапии таксанами, антрациклинами и/или платиной.

Гетерогенность ответа на HER2 – таргетную терапию связывается с биологическим подтипом, гормонально-рецепторным статусом, изменениями в сигнальных патогенетических путях, таких как фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), а также с противоопухолевыми иммунными ответами [24, 25].

Геномный анализ HER2 позитивных опухолей (по ИГХ) с оценкой профилей генной экспрессии выявил шесть подтипов РМЖ: базально-подобный, люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный [HER2E], низкоклаудинный и нормально-подобный [26].

Другие сигнатуры генной экспрессии, имеющие отношение к HER2 сигнальному пути и ответу на терапию были также протестированы и включали гены пролиферации, PI3K – путь и 5 сигнатур инфильтрации иммунными клетками (иммуноглобулин G [IgG], В-клетки, Т-клетки, CD8+ и др. иммунные клетки [27, 28] и корреляцию их с HER2-E центроидом [29].

В исследовании Carey и соавт. [26] молекулярный (intrinsic) подтип опухоли отличался между ER+ и ER-опухольями. Среди ER-негативных опухолей чаще всего встречался HER2-обогащенный [HER2-E] подтип [51%]. В то время как генетически люминальные подтипы преоблада-

Таблица 1. Сравнение иммуногистохимической (St.Gallen, 2013) и молекулярно-генетической классификации [1]

| ИГХ классификация St.–Gallen | Молекулярно-генетическая классификация |
|--|--|
| Люминальный А Люминальный В (HER2-) | Люминальный РМЖ(8–20% из них трижды негативный или HER2+ позитивных РМЖ) |
| Люминальный В (HER2+) | Люминальный (HER2+) |
| HER2+ сверхэкспрессирующий (ER-) | HER2 – E (HER2 – обогащенный) – 31% Люминальный А, В (ER+) 30%, 30% Базальноподобный, низко-клаудиновый (1%), нормальноподобный (2%) |
| Трижды негативный | Базально подобный 1 и 2 [BL1 и BL2] Иммуномодулирующий (IM) Мезенхимальный (M) Мезенхимальный – стволоподобный (MSL) Люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов (LAR) |

Таблица 2. Мишени резистентности к гормонотерапии

| Мишень | Ингибитор | Клинические испытания | Результаты |
|---|--|---|--|
| Коэкспрессия HER2+ и ER+ | Анти-HER2 препараты (Трастузумаб, Пертузумаб, Лапатиниб) | TAnDeM (Трастузумаб + Анастрозол vs Анастрозол) | ОО 20,3% vs 6,6% |
| | | EGF 30008 (Лапатиниб + Летрозол vs Летрозол) | ОО 37,9% vs 14,8% |
| Амплификация гена CCND1: гиперактивация циклин-зависимых киназ (CDK4/6) | Палбоциклиб | PALOMA 1 (TRIO-18) Палбоциклиб + Летрозол vs Летрозол | БПВ 20,2 vs 10,2 месяца |
| | | PALOMA 3 (Палбоциклиб + Фулвестрант vs Фулвестрант 500мл) | БПВ 9,2 vs 3,8 месяца |
| Амплификация рецепторов фактора роста фибробластов FGFR1 | Луцитаниб | Impact Фулвестрант + Луцитаниб | Редукция трансляционной активности ER |
| mTOR | Эверолимус | BOLERO 2–3 III фаза, (рандомизация 2:1 Эверолимус + Экземестан vs Экземестан) | БПВ 7,8 vs 7,2 месяцев |
| COX2 – увеличивает продукцию простогландинов [E 2], ингибирует апоптоз, иммунный статус, увеличивает инвазивность опухоли | Селективный ингибитор COX2 - | Испытание 3-й фазы Neo-EXCEL (Экземестан или Летрозол +/- Целекоксиб) | ОО 73% vs 55% (контроль) |
| Мутация рап PIK3/PIK3CA | Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб | Исследование FERG1 (Пиктилисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант) | Мутационный статус PIK3CA не предсказал пользу от добавления Пиктилисиба |
| Мутация рап PIK3/PIK3CA | Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб | Исследование FERG1 (Пиктилисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант) | Мутационный статус PIK3CA не предсказал пользу от добавления Пиктилисиба |
| | Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб | Исследование Belle-2 (Бупарлисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант) | БПВ 6,9 vs 5,0 месяцев (p<0.005) |
| | Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб | Испытание Алпелисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант | Наиболее высокая эффективность при мутации PIK3CA |

ли среди ER+ (позитивных) опухолей у 129 из 156 [83%]. Ответ на анти-HER2 терапию варьировал в зависимости от молекулярного (intrinsic) подтипа ($p < 0.001$) и почти удваивался (70%) при HER2-E в сравнении с люминальным A и B (34% и 36%, соответственно).

Одна из главных областей интереса к HER2+ РМЖ – идентификация биомаркеров ответа или резистентности к анти-HER2 терапии. Казалось бы, много биомаркеров уже идентифицировано (p95 HER2, инактивация PTEN, амплификация циклина E1, инактивация инсулин-подобного фактора роста, мутация PIK3CA [22]), но ни один из них не пригоден для клинического применения. Замечательно, что один из главных биомаркеров полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) в ответ на неоадьювантную химиотерапию или анти-HER2 терапию все еще остается негативный гормонально-рецепторный статус. Данные клинических испытаний Neo ALTTO [30] и NeoSphere [31] показали, что пациенты с ER-негативными опухолями чаще достигают полный регресс (pCR), чем пациенты с гормон-рецептор позитивными опухолями после одной анти-HER2 терапии или ее комбинации с химиотерапией. Это, конечно, не исключает потенциальную пользу трастузумаба и при ER-позитивных опухолях. Одно разумное объяснение этим фактам – существование биологического многообразия и в пределах HER2+ позитивных опухолей. На последней международной конференции ASCO-2016 также обсуждались механизмы резистентности к трастузумабу, включая активацию сигнального пути PIK3K/AKT/mTOR, изменения в иммунном контроле (инфильтрация опухоли T, B и CD8+ иммунными клетками), повреждение механизма репарации ДНК и др. Ожидается значительный прогресс в иммунотерапии пациентов с HER2+ РМЖ с использованием check-point ингибиторов PD-1/PD-L1 и разработкой HER2 – специализированных вакцин [32].

К одной из наиболее неблагоприятной форме опухоли относятся трижды-негативный РМЖ с отсутствием экспрессии стероидных гормонов (ER/PR) и HER2. Трижды-негативный РМЖ (ТН РМЖ) рано метастазирует в различные органы (часто в головной мозг) с нередкими висцеральными метастазами. Согласно рекомендациям St. Gallen-2015 и ESMO пациенты с ТН РМЖ подлежат химиотерапии, включающей таксаны, антрациклины (94% поддержки экспертов ST. Gallen's), при наличии мутации BRCA 1/2 возможно назначение препаратов платины (51% голосовавших).

Как видно из таблицы 1 молекулярный транскрипционный анализ позволяет выделить шесть различных подгрупп ТН РМЖ. Молекулярная стратификация ТН РМЖ может отразиться на схемах лечения (таблица 3). От 10% до 20% всех ТН РМЖ обладают экспрессией рецепторов к андрогенам (AR). Блокада данных рецепторов антиандрогенами (бикалутамид и др.) обладает потенциальным лечебным эффектом. Тщательно исследуются и другие направле-

Таблица 3. Молекулярные подтипы трижды-негативного рака молочной железы (ТН РМЖ) и потенциальные варианты таргетной терапии

| Подтип ТН РМЖ | Терапия |
|--|--|
| Люминальный AR + ТН РМЖ (12–15%) | Антиандрогены: 1) Бикалутамид 2) Энзалутамид 3) Ортеронел |
| Гиперактивация сигнального пути PI3K/AKT/MTOR | Ипатасертиб + Паклитаксел |
| PARP у пациентов с BRCA 1 – мутацией (10–20%) | Ингибиторы PARP 1) Олапариб 2) Велипариб в комбинации с химиотерапией (Таксаны, Карбоплатин) 3) Бупарлисиб 4) Динациклиб (ингибитор циклин-зависимой киназы) |
| Экспрессия белкового рецептора иммунного check-point PDL1 у носителей мутаций BRCA 1/2 (25%) | Check-point ингибиторы PD – 1/ PDL – 1 1) Атезолизумаб 2) Пембролизумаб |

ния патогенетической терапии (ипатасертиб, ингибиторы PARP). Учитывая высокую иммуногенность некоторых подтипов ТН РМЖ (в частности, ИМ – иммуномодулирующий подтип) инициирован ряд клинических испытаний эффективности check-point ингибиторов PD-1/PDL-1. Идентификация генетической «уязвимости» ТН РМЖ приводит к многообещающим терапевтическим подходам, включая применение ДНК-повреждающих агентов (к примеру, солей платины или ингибиторов PARP), а также иммунотерапии. Соли платины уже сейчас рутинно включаются в режимы лечения метастатического ТН РМЖ, однако наилучшие результаты наблюдаются только среди пациентов с нарушением BRCA-патогенетического пути (мутации BRCA-генов). Хотя включение платины в схемы неоадьювантной терапии ТН РМЖ увеличивает частоту полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR), остается не ясным влияние этого признака на отдаленные исходы заболевания. Наличие иммунного инфильтрата при ТН РМЖ играет предиктивную и прогностическую роль. Ингибиторы чек-поинт (check-point inhibitors), включая PD-1 и PDL-1, исследуемые при метастатическом ТН РМЖ, показывают ответы на лечение в первоначальных клинических испытаниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на недостаточную эффективность первичной профилактики РМЖ снижение смертности от заболевания может быть достигнуто качественным проведением маммографического скрининга и с помощью адекватного лечения. Планирование системной терапии, основанное

на иммуногистохимическом определении четырех подтипов РМЖ (люминальный А и В, HER2 – экспрессирующий трижды негативный) внедрено в практику.

Молекулярно-генетические исследования механизмов резистентности системной терапии выявили существование нелюминальных подтипов среди 20% ER+ РМЖ, наличие,

наоборот, люминальных ER+ почти в половине HER2 – позитивных (по ИГХ) опухолей и шести подтипов среди трижды негативного РМЖ.

В перспективе более точная молекулярно-генетическая характеристика клинических (ИГХ) подтипов РМЖ облегчит выбор адекватного лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, Г.А. Дашян, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Бессонов, К.С. Николаев. Руководство по лечению раннего рака молочной железы – СПб.: Книга по Требованию, 2016.– 154 с.
2. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение.– Москва: СИМК, 2014.– 352 с.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparison between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. Vol. 379, pp. 432–444.
4. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol*, 2001. Vol. 12, pp. 1527–1532/.
5. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer// *J. Clin. Oncol.*– 2004.– Vol. 22.– P. 519.
6. Semiglazov V. F., Kletsel A., Semiglazov V. V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0): Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO (abstr. 530). // *J clinOncol* / – 2005.– Vol. 23.
7. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. // *Cancer*, 2007. Vol. 110 (2), pp. 244–254
8. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. Charter I. In book. Neoadjuvant chemotherapy – current applications in clinical practice. Ed. Oliver F. Bathe. In Tech. Croatia.– 2012. www.intechopen. com. P. 1–22.
9. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol*, 2006. Vol. 24, pp. 1332–1341.
10. Colleoni M., Anders C., Debate: The biology of breast cancer in young women is unique. *The Oncolog* 2013 – vol. IS–pp. 344–345.
11. Sun Z., Prat A., Chang M., Gelber., Perou C. Chemotherapy benefit for «ER-positive» breast cancer and contamination of non-luminal subtypes – waiting for TAILORx and Rx PONDER. *Ann. Onclo.* 2015- vol. 26. P. 70–74.
12. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant evrolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.// *J. Clin Oncol.*– 2009.– Vol. 27 (6).– P. 2630–2637.
13. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *The BREAST.*– 2015.– vol. 20. Suppl.1. abstr. PG 11.03.
14. Burstein H. Endocrine therapy for postmenopausal patient: type and duration. *The BREAST.*– 2015.– vol.20. suppl.1.– abstr. PG 11.02.
15. Cristofanilli M., Tuner N., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.
16. Turnbull A., Aithur L., Renshaw L., Larionov A., Dowsett M., Dixon M. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer. *J. Clin Oncol.*, 2015–vol. 33.– n20.– pp.2270–2278.
17. Ellis M. J., Suman V. J., 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 Z1013.// *J Clin Oncol.*– 2011.– Vol. 29.– P. 2342–2349.
18. Gianni L., Pienkowski T., Roman L. et al. Addition of pertuzumab (P) to trastuzumab(H) – based neoadjuvant chemotherapy significantly improves pathological complete response in women with HER2-positive early breast cancer: result of a randomized phase II study (NEOSPHERE).// *The Breast.*–2011.– Vol. 20 (suppl 1.) – P. 573.
 19. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HERpositive, locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.// *The Lancet.*– 2010.– vol 375.– P. 377–384, ISSN0140–6736.
 20. Piccart-Gebhart M.J., Holmes A.P., Baselga J. et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (TàL), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32 (Suppl. 5s); abstr. LBA4.
 21. Loi S., Savas P., Looking deep Into the Heterogeneity of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Can We Understand It Better? *J Clin Oncol.* 2016.– vol. 34.– N6.– pp. 521–523.
 22. Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., et al. PIK3C3 Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing breast Cancer. *J. Clin Oncol.*; 2014.– vol. 32.– pp. 3212–3220.
 23. Henry L., Schott A., Hayes D. Assessment of PIK3CA Mutations in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Clinical Validity but Not Utility. *J Clin Oncol.*, 2014.– vol.32.– pp.3207–3209.
 24. Loi S. Michiels S. Salgado R. et al: Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial *Ann Oncol.*– 2014.– 15: e58-e68.
 25. Bianchini G. Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.*–2014.– 15: e58-e68.
 26. Carey L., Perou C., Winer E., Huds G., Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant HER2 targeting (paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib). *J Clin Oncol.* 2016.– vol 34.– № 6 pp 542–549.
 27. Iglesia M.D. Vincent B.G. Parker J.S. et al: Prognostic B-cell signatures using mRNA-seq in patients with subtype-specific breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res.*– 2014.– 20:3818–3829.
 28. Fan C. Prat A. Parker JS. et al: Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. *BMC Med Genomics.*– 2011.– 4:3.
 29. Parker J.S. Mullins M. Cheang M.C. et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.*– 2009.– 27:1160–1167.
 30. Baselga J. Bradbry I. Eidtmann H. et al: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomized, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet.*– 2012.– 379:633–640.
 31. Gianni L. Pienkowski T. Im Y.H. et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre open-label; phase 2 trial. *Lancet Oncol.*– 2012.– 13:25–32.
 32. Blackwell K. Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2+ Breast Cancer. *ASCO Annual Meeting 16. ASCO Educational Book.*– 2016.– pp. 16–28.
 33. Anders C., Abramson V., Tan T., Dent R. The evolution of triple-negative breast cancer from biology to novel therapeutics. *ASCO Educational Book.*, 2016.– p 34–42.