

Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С., Гудцкова Т.Н.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕПРОДУКТИВНОГО СТАТУСА

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону

Проанализирована зависимость частоты встречаемости молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) от состояния менструальной функции у 850 больных, получавших лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2010 по 2013 г. Они были разделены на 4 группы по биологическим подтипам согласно рекомендациям St. Gallen (2013), а затем на 3 подгруппы по репродуктивному статусу. Согласно полученным данным, развитие молекулярно-биологического подтипа РМЖ напрямую зависит от менструального статуса женщины. Среди всех больных достоверно чаще встречался люминальный В подтип (59,9%), а реже всего – Her2neu⁺ (7,4%) ($p < 0,05$), и достоверно большее число больных находилось в постменопаузе (52,4%) ($p < 0,05$). Во всех группах доля гормонзависимого рака (76,4%) превышает долю гормоннезависимого (23,6%) ($p < 0,05$). Однако в репродуктивном периоде это выражено в большей степени, чем в других (79,8% против 20,2%). Соответственно в этой группе отмечена наименьшая частота встречаемости Her2neu⁺ и тройного негативного рака (ТНР) ($p < 0,05$). В группе постменопаузы Her2neu⁺-подтип встречался реже (7% против 9% в группе перименопаузы) ($p < 0,05$), а ТНР, наоборот, чаще (18% против 12,8% в репродуктивной группе) ($p < 0,05$). Перименопаузальная группа отличается тем, что в ней реже встречается люминальный В подтип по сравнению с остальными группами (55,9% против 67,5% в репродуктивной группе) ($p < 0,05$), а люминальный А и Her2⁺-подтипы, наоборот, чаще (19,3% против 12,3% в репродуктивной группе и 9% против 7 и 7,4% соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, с изменением статуса от репродуктивного к постменопаузе только ТНР неуклонно растет в процентном отношении. Тогда как кривые, отражающие динамику частоты встречаемости других подтипов, принципиально отличаются. Их пики приходятся на период перименопаузы с последующей разнонаправленной тенденцией к исходному уровню. Это позволяет рассматривать период перименопаузы как особый в плане риска развития люминальных и HER2neu⁺-подтипов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-биологические подтипы, репродуктивный статус.

THE CORRELATION BETWEEN DIFFERENT BIOMOLECULAR BREAST CANCER SUBTYPES FREQUENCY AND THE MENSTRUAL STATE

Kit O.I., Shatova Yu.S., Todorov S.S., Gudtskova T.N.

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation

The dependence of the biomolecular subtype's frequency from the reproductive state among the 850 patients treated in the FSBD «RNIIOI» Ministry of Health of RF in the period of 2010–2013 was analyzed. By the St. Gallen's recommendations they were divided into 4 groups by biological subtypes, and then, into 3 subgroups by the reproductive state. According to our results the biomolecular subtype development directly depends from women menstrual state. Totally the luminal B subtype was the most frequent (59,9%) and the Her2neu⁺ subtype on the contrary (7,4%) ($p < 0,05$), and the majority of the patients were postmenopausal (52,4%) ($p < 0,05$). The part of the hormone-positive cancer (76,4%) prevails under the hormone-negative (23,6%) in all groups ($p < 0,05$), but in the reproductive group more than in others (79,8% against 20,2%). Consequently the Her2neu⁺ and TNC frequency in these groups were the less ($p < 0,05$). In the postmenopausal group Her2neu⁺ subtype was less common (7% against 9% in premenopausal group) ($p < 0,05$), but TNC on the contrary (18% against 12,8% in reproductive group) ($p < 0,05$). The luminal B subtype in premenopausal group was less common than in others (55,9% against 67,5% in reproductive group) ($p < 0,05$). Whereas the luminal A and Her2⁺ more frequent (19,3% against 12,3% in reproductive group and 9% against 7% and 7,4% correspondingly) ($p < 0,05$). Thus, only TNC keep steadily growing by changing from reproductive state to postmenopausal. However, the tendency lines of other biomolecular subtypes frequency differ crucially. They have peaks in the premenopausal period and differently directed tendencies to the baseline after it. In order to this we estimate the premenopausal period as a special for the luminal and HER2neu⁺ breast cancer subtypes development risk.

Key words: breast cancer; biomolecular subtypes; reproductive state.

Сейчас уже нельзя рассматривать рак молочной железы (РМЖ) как единообразное заболевание [1, 2]. Биологические подтипы РМЖ могут быть определены при генетическом тестировании [3, 4] или иммуногистохимическим методом, приближающим

ся по точности к генетической классификации [5–7]. Учитывая, что технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, предложенная М. Cheang и соавт. [6] в 2009 г. упрощенная гистохимическая классификация подтипов РМЖ является на настоящий момент подходящей и одобренной альтернативой (St. Gallen, 2011, 2013). Эти биологические подтипы РМЖ характеризуются различными эпидемиологическими факторами риска [8], отличаются клиническим течением [9, 10] и различным ответом на системную и локальную тера-

Для корреспонденции: Шатова Юлиана Сергеевна – канд. мед. наук, ст. научн. сотр.; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, e-mail: shat5@rambler.ru.

Correspondence to: Yuliana Shatova – MD, PhD; e-mail: shat5@rambler.ru.

пию [11–16]. В литературе имеется большое число данных проведенных исследований по изучению гетерогенности молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Однако не все представленные результаты сопоставимы друг с другом, так как критерии распределения опухолей по подтипам менялись с течением времени по мере того, как расширялись знания по этому вопросу. Закономерным является и попытка некоторых авторов оценить частоту встречаемости того или иного молекулярно-биологического подтипа в зависимости от возраста [17, 18]. Однако на наш взгляд, ключевым является не столько возрастной параметр, сколько состояние менструальной функции женщины. Поэтому, мы сочли необходимым проанализировать зависимость частоты встречаемости того или иного молекулярно-биологического подтипа РМЖ от состояния менструальной функции.

Материал и методы

В исследование были включены 850 больных РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2010 по 2013 г.

Все пациентки до начала обследования дали свое письменное согласие на использование их персональных данных и биологического материала для научно-исследовательских целей. К группе женщин репродуктивного периода относились пациентки с сохранным менструальным циклом до 45 лет. К группе перименопаузы относились женщины с сохранным менструальным циклом старше 45 лет (пременопауза) и женщины с отсутствием менструаций менее двух лет. И к группе постменопаузы относились пациентки, у которых менструации отсутствовали более двух лет [19]. Распределение больных по биологическим подтипам осуществлялось на основании рекомендаций Панели экспертов St. Gallen (2013) и практических рекомендаций RUSSCO (2013). Морфологической оценке подвергался операционный материал или материал, полученный в результате трепанобиопсии опухоли. Предоперационной терапии до забора материала пациенткам не проводилось. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Dako к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротеину c-erbB-2 (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные), фирмы Novocastra. Экспрессия рецепторов к половым гормонам оценивалась по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определялся процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии». При оценке экспрессии рецепторов к онкопротеину c-erbB-2 учитывали мембранное окрашивание изучаемого маркера. HER2/neu-позитивными считали случаи с интенсивной (3+) мембранной экспрессией. При промежуточном окрашивании (2+) дополнительно проводился FISH-анализ, позволяющий определить количество копий (амплификацию) гена HER2/neu в ядрах клеток; при положительном результате опухоль также относили к группе гиперэкспрессии HER2/neu (3+). Пролиферацию оценивали по относительному числу опухолевых клеток со средней и

Таблица 1

Распределение пациенток по молекулярно-биологическому подтипу опухоли и репродуктивному статусу

Биологический подтип	Репродуктивный статус	Количество
Люминальный А (1-я группа) 140 (16,5)**	Репродуктивный период	25 (20)
	Перименопауза	39 (27,5)
	Постменопауза	75 (52,5)
Люминальный В (2-я группа) 509 (59,9)**	Репродуктивный период	137 (26,9)
	Перименопауза	113 (22,1)
	Постменопауза	259 (51)
HER2 ⁺ (3-я группа) 63 (7,4)**	Репродуктивный период	15 (22,2)
	Перименопауза	18 (27,8)
	Постменопауза	31 (50)
ТНР (4-я группа) 138 (16,2)**	Репродуктивный период	26 (17,9)
	Перименопауза	32 (23,1)
	Постменопауза	80 (59)
Всего 850 (100)...	Репродуктивный период	203 (23,9)*
	Перименопауза	202 (23,6)*
	Постменопауза	445 (52,5)*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к больным в постменопаузе ($p < 0,05$), ** – различия достоверны по отношению к люминальному В-подтипу ($p < 0,05$); в скобках – процент.

интенсивной ядерной реакцией на Ki-67. Первичный подсчет выполнялся на 100 клеток. Значением cut-off являлся показатель 20%. При достаточном отклонении от значения cut-off подсчет заканчивался на 100 клетках. Если нет, то оценивались следующие 10 клеток и т. д. до 400. При отсутствии отклонения от 20% при подсчете на 400 клеток случай считался неклассифицированным [20].

Результаты и обсуждение

Первоначально все больные были разделены на 4 группы согласно биологическим подтипам опухоли, а затем каждая полученная группа – на 3 подгруппы по репродуктивному статусу. Характеристика полученных групп и подгрупп представлена в таб. 1. Среди всех больных достоверно чаще встречался люминальный В-подтип ($p < 0,05$) и достоверно большее число больных находилось в постменопаузе ($p < 0,05$). Причем подобное распределение по менструальному статусу справедливо в отношении всех биологических подтипов.

Во всех группах доля гормонзависимого рака превышает гормоннезависимые ($p < 0,05$). Полученные данные представлены в таблице 2. В общем 76,4% против 23,6%. Особенно это прослеживается в группе менструирующих женщин – 79,8% против 20,2%. Вне зависимости от менструального статуса наиболее часто встречался люминальный В-подтип 59,9%, а реже всего Her2neu-позитивный (Her2neu⁺) – 7,4%. Особенно это прослеживается также в группе менструирующих женщин (67,5% люминального В).

Если рассмотреть отдельно группы согласно ре-

Таблица 2

Частота встречаемости молекулярно-биологических подтипов у больных с различным репродуктивным статусом (абс., %)

Репродуктивный статус	Люминальный А	Люминальный В	Her2 ⁺	ТНР	Всего
Постменопауза	75 (16,9)	259 (58,1)	31 (7) ¹	80 (18%) [*]	445 (100)
Перименопауза	39 (19,3) [*]	113 (55,9) [*]	18 (9)	32 (15,8%)	202 (100)
Репродуктивный период	25 (12,3)	137 (67,5)	15 (7,4) ¹	26 (12,8%)	203 (100)
Всего ...	140 (16,5)	509 (59,9)	63 (7,4)	138 (16,2%)	850 (100)

Примечание. * – различия достоверны в отношении репродуктивного периода ($p < 0,05$), ** – различия достоверны в отношении перименопаузы ($p < 0,05$); в скобках – проценты.

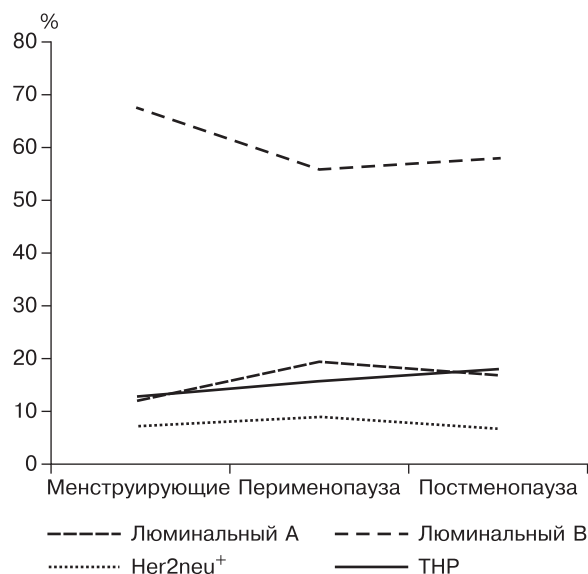
продуктивному статусу, то в результате исследования нами были получены следующие данные (см. рисунок).

В постменопаузальной группе (445 человек) наиболее часто встречался люминальный В-тип – 58,1%, но различия по сравнению с перименопаузальными или менструирующими женщинами не достоверны ($p > 0,1$). Частота люминального А-подтипа у постменопаузальных женщин также достоверно не отличалась от других групп. А Her2neu⁺-подтип встречался реже – 7% против 9% у перименопаузальных женщин ($p < 0,05$). Также у постменопаузальных женщин тройной негативный рак (ТНР) встречался достоверно чаще, чем у женщин в репродуктивном периоде (18% против 12,8%) ($p < 0,05$).

Перименопаузальная группа (202 пациентки) отличается тем, что в ней реже встречается люминальный В-тип по сравнению с остальными группами. Различия достоверны в отношении группы репродуктивных женщин (55,9% против 67,5% в группе репродуктивных женщин) ($p < 0,05$, а люминальный А- и Her2 neu⁺-подтипы, наоборот, чаще ($p < 0,05$)).

В группе менструирующих женщин (203 пациентки) наиболее часто из всех групп встречается люминальный В-подтип и наименее часто – люминальный А ($p < 0,05$). В этой группе наиболее высокая частота гормонзависимых опухолей – 79,8% и соответственно наименьшая частота встречаемости Her2 neu⁺-типа и ТНР ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, развитие того или иного молекулярно-биологического подтипа напрямую зависит от менструального статуса женщины. В репродуктивном периоде гормонзависимость опухоли выражена в большей степени, чем в других периодах. Однако при рассмотрении частоты встречаемости подтипов в отдельности выявлена интересная закономерность. С изменением статуса от репродуктивного до постменопаузы только ТНР неуклонно растет в процентном отношении. Тогда как кривые, отражающие динамику частоты встречаемости других подтипов, принципиально отличаются. Полученные нами данные свидетельствуют, что период перименопаузы является в этом плане особым периодом. И пики всех трех кривых приходятся именно на перименопаузу с последующей разнонаправленной тенденцией к исходному уровню.



Динамика частоты встречаемости молекулярно-биологических подтипов от репродуктивного статуса.

Заключение

Полученные нами данные соответствуют имеющимся в литературе лишь частично. Во многом это объясняется изменением подходов к распределению подтипов РМЖ с течением времени. Как было указано выше, нами были использованы последние рекомендации St. Gallena (2013) и Russco (2013), которые отличаются от предыдущих (St. Gallena 2011) по ряду принципиальных позиций. Это в свою очередь привело к тому, что данные далеко не всех исследований сопоставимы друг с другом. Также критерием распределения больных по группам в нашем исследовании являлся репродуктивный статус пациенток, а не возраст, что, на наш взгляд, является более целесообразным. Это является принципиальным подходом к проведенному исследованию, отличающим его от других. Таким образом, результат формирования групп согласно репродуктивному статусу не может быть полностью сопоставим с результатом формирования по критерию возраста. Несмотря на это, очевидно, что необходимо проводить дальнейшее изучение особенностей развития различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ, в том числе у женщин с разным гормональным фоном, что подтверждается полученными нами данными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3): 288–91.
2. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 148–52.
3. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C.U., Leung S., Voduc D., Vickery T. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1160–7.
4. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747–52.
5. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K., Broeks A., Leeuwen F.E., Wesseling J. et al. Subtyping of breast cancer by immuno-

- histochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010; 7: 279.
- Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J. et al. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2009; 101: 736–50.
 - Hugb J., Hanson J., Cheang M.C., Nielsen T.O., Perou C.M., Dumontet C. et al. Breast cancer subtypes and response to doxorubicin in node-positive breast cancer: use in immunohistochemical definition in the BCIRG 001fTrial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168–76.
 - Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzien E., Maring B., Kutner S.E., Fulton R.S. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11:R31 (doi:10.1186/bcr2261); 11 (3).
 - Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *J. A. M. A.* 2006; 295: 2492–502.
 - Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 10869–74.
 - Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., Citron M.L., Budman D.R., Goldstein L.J. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J. A. M. A.* 2006; 295(14):1658–67.
 - Harris L.N., Broadwater G., Lin N.U., Miron A., Schnitt S.J., Cowan D. et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: 66.
 - Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S., Niemierko A., Abi Raad R.F., Boon W.L. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2373–8.
 - Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F., Ibrahim N., Cristofallini M., Anderson K. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (16): 5678–85.
 - Wo J.Y., Taghian A.G., Nguyen P.L., Raad R.A., Sreedhara M., Bellon J.R. et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 188–96.
 - Vladimirova L.Y., Kit O.I. Long-term results of capecitabine application in metastatic breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (15S, part I of II): 800S, E11558.
 - Одарченко С.П., Болюк Д.Б., Одарченко П.А., Тамилович А.В., Корчистый В.И. Иммуногистохимические особенности рака молочной железы в популяции женского населения Подольского региона Украины. В кн.: Материалы IX Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Белые ночи Санкт-Петербурга, 18–20 июня 2012. СПб, 2012: 100–1.
 - Kurian A.W., Fish K., Shema S.J., Clarke C.A. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: 99.
 - Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. СПб: Сотис; 1995.
 - Romero Q., Bendahl P.-O., Klinton M., Loman N., Ingvar Ch., Rydén L. et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples – a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer.* 2011; 11: 341.
 - on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1160–7.
 - Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 406: 747–52.
 - Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K., Brooks A., Leeuwen F.E., Wesseling J. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010; 7: 279.
 - Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J. et al. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2009; 101: 736–50.
 - Hugb J., Hanson J., Cheang M.C., Nielsen T.O., Perou C.M., Dumontet C. et al. Breast cancer subtypes and response to doxorubicin in node-positive breast cancer: use in immunohistochemical definition in the BCIRG 001fTrial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168–76.
 - Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzien E., Maring B., Kutner S.E., Fulton R.S. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11:R31 (doi:10.1186/bcr2261); 11 (3).
 - Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., Dressler L.G., Cowan D., Conway K. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *J. A. M. A.* 2006; 295: 2492–502.
 - Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 10869–74.
 - Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., Citron M.L., Budman D.R., Goldstein L.J. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J. A. M. A.* 2006; 295(14):1658–67.
 - Harris L.N., Broadwater G., Lin N.U., Miron A., Schnitt S.J., Cowan D. et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: 66.
 - Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S., Niemierko A., Abi Raad R.F., Boon W.L. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2373–8.
 - Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F., Ibrahim N., Cristofallini M., Anderson K. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (16): 5678–85.
 - Wo J.Y., Taghian A.G., Nguyen P.L., Raad R.A., Sreedhara M., Bellon J.R. et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 188–96.
 - Vladimirova L.Y., Kit O.I. Long-term results of capecitabine application in metastatic breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (15S, part I of II): 800S, E11558.
 - Одарченко С.П., Болюк Д.Б., Одарченко П.А., Тамилович А.В., Корчистый В.И. Иммуногистохимические особенности рака молочной железы в популяции женского населения Подольского региона Украины. В кн.: Материалы IX Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Белые ночи Санкт-Петербурга, 18–20 июня 2012. СПб, 2012: 100–1.
 - Kurian A.W., Fish K., Shema S.J., Clarke C.A. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: 99.
 - Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. СПб: Сотис; 1995.
 - Romero Q., Bendahl P.-O., Klinton M., Loman N., Ingvar Ch., Rydén L. et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples – a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer.* 2011; 11: 341.

REFERENCES

- Semiglavov V.F. New approaches to the treatment of breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2013; 59 (3): 288–91. (in Russian)
- Semiglavov V.F. Strategic and practical approaches to solving the problem of breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2012; 58 (2): 148–52. (in Russian)
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C.U., Leung S., Voduc D., Vickery T. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based

- Romero Q., Bendahl P.-O., Klinton M., Loman N., Ingvar Ch., Rydén L. et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples – a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer.* 2011; 11: 341.

Поступила 10.05.14
Received 10.05.14