

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.19-006.04-053-07

Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С., Лисутин А.Э., Гудцкова Т.Н., Кечеджиева Э.Э.

## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ СТАТУСОМ

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

В исследование были включены 850 больных РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2010 по 2013 г. Из них 649 больных с люминальными опухолями. По полученным данным, их характер широко варьирует у женщин в зависимости от менструального статуса. Во всех группах доля гормонозависимого рака превышает гормоннезависимые ( $p < 0,05$ ). В целом 76,4% против 23,6%. Особенно это прослеживается в группе менструирующих женщин: 79,8% против 20,2%. Вне зависимости от менструального статуса среди всех подтипов наиболее часто встречается люминальный В подтип (59,9%). Наиболее выражено это также в группе менструирующих женщин (67,5%). При этом высокая частота встречаемости люминального В подтипа в этой группе, в отличие от женщин в перименопаузе, поддерживается достоверно более высоким процентом гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu* в сочетании с положительными рецепторами (48,6% против 35,7%). В перименопаузе люминальный В-подтип несколько уступает свои позиции люминальному А-подтипу и составляет 55,9%. А в постменопаузе частота люминального В-подтипа вновь возрастает до 58,1%, но уже за счет более высокой пролиферативной активности опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы; молекулярно-биологические подтипы; люминальные опухоли; репродуктивный статус.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 14–17.

LUMINAL BREAST CANCER HETEROGENEITY AMONG WOMEN OF DIFFERENT REPRODUCTIVE STATE

Kit O.I., Shatova Yu.S., Todorov S.S., Lisutin A.Je., Gudskova T.N., Kechedzhieva Je.Je.

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

The conducted research included 850 patients with breast cancer, treated in the FSBD «RNIIOI» Ministry of Health RF in the period 2010–2013. Among them 649 had luminal tumors. According to our results their nature depend on menstrual state. The proportion of the hormone-positive tumors prevails in all groups ( $p < 0,05$ ). In general, 76,4% against 23,6%. This is particularly evident in the group of menstruating women (79,8% against 20,2%). Luminal B subtype is the most common regardless menstrual state (59,9%). It's also most expressed in the group of menstruating women, too (67,5%). However, the high level incidence of luminal B subtype in this group, unlike in perimenopausal women, is supported by higher level of *Her2-neu* overexpression or amplification associated with positive receptors (48,6% against 35,7%). In perimenopause, the level of luminal B is slightly lower than luminal A (55,9%). And in postmenopause it becomes higher again (58,1%), but due to the higher proliferative activity of tumors.

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

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 14–17.

**Актуальность.** В литературе имеется большое число данных о гетерогенности рака молочной железы (РМЖ) [1–7]. При этом, согласно данным литературы 2/3 опухолей являются гормонозависимыми и относятся к люминальным опухолям [8], а подтипы отличаются друг от друга клинико-морфологически, и молекулярно-генетически [9; 10]. В плане разделения люминальных подтипов на А и В все большее значение стал приобретать показатель Ki-67 (индекс пролиферации) [11, 12]. При этом по мере накопления данных изменяется уровень «cut-off» для этого показателя. Это в свою очередь привело к тому, что данные далеко не всех исследований сопоставимы

друг с другом. Вторым решающим показателем является наличие или отсутствие гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu*. Согласно рекомендациям St. Gallen (2013) люминальный В-подтип в свою очередь тоже неоднороден. К нему относятся две группы: 1-я группа – гормонозависимые опухоли с высоким индексом пролиферации Ki-67 > 20, но без гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu*, 2 группа – гормонзависимые опухоли с гиперэкспрессией или амплификацией гена *HER2-neu* при любом Ki-67.

Закономерным является и попытка некоторых авторов оценить влияние возраста на развитие того или иного молекулярно-биологического подтипа РМЖ [13]. Однако, на наш взгляд, ключевым является не столько возрастной параметр, сколько состояние менструальной функции женщины. Учитывая, что люминальные опухоли составляют большинство и представляют собой достаточно неоднородную группу, мы сочли необходимым проанализировать

Для корреспонденции: Шатова Юлиана Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. 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.

зависимость развития их различных вариантов 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. Из них 649 больных с люминальными опухолями. 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 2 лет. И к группе постменопаузы относились пациентки, у которых менструации отсутствовали более 2 лет [14]. 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, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki-67 (клон MIB-1, RTU, мышинные), 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 (++++) 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 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 [15].

### 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 табл. 1.

Таблица 1

Частота встречаемости молекулярно-биологических подтипов у больных с различным менструальным статусом

Период	Люминальный А	Люминальный В	<i>HER2</i> <sup>+</sup>	ТНР	Всего
Постменопауза	75 (16,9)	259 (58,1)	31 (7) <sup>1</sup>	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)#	26 (12,8)	203 (100)
Всего ...	140 (16,5)	509 (59,9)	63 (7,4)	138 (16,2)	850 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках – проценты; \* – различия достоверны в отношении репродуктивного периода ( $p < 0,05$ ); # – различия достоверны в отношении перименопаузы ( $p < 0,05$ ).

Во всех группах доля гормонзависимого рака превышает гормоннезависимые ( $p < 0,05$ ). В целом 76,4% против 23,6%. Особенно это прослеживается в группе менструирующих женщин: 79,8% против 20,2%. Полученные нами данные соответствуют имеющимся в литературе лишь частично. Так, A. Kurian и соавт. в 2010 г. [16] показали в своей работе, что пик обнаружения люминальных образований приходится на женщин в возрасте старше 70 лет (32–35% таких опухолей против 20–23% в возрасте 50–59 и 60–69 лет). Эти результаты говорят о большей частоте встречаемости люминальных опухолей преимущественно за счет люминального А-подтипа, у женщин старшей возрастной группы это подтверждается и другим исследованием этого периода [17]. Однако, как было упомянуто выше, в этих исследованиях критерием являлся возраст, а не состояние менструальной функции.

Вне зависимости от менструального статуса наиболее часто встречался люминальный В-подтип – 59,9%, а реже всего *HER2*<sup>+</sup> – 7,4%. Особенно это прослеживается также в группе менструирующих женщин (67,5% люминального В-подтипа). Как уже было упомянуто, критерии распределения люминальных опухолей по подтипам менялись с течением времени, по мере того как расширялись знания по этому вопросу. И вновь они не соответствуют ранее представленным данным о равной частоте встречаемости люминального В-подтипа у женщин вне зависимости от возраста [18]. При этом особое внимание привлекает период перименопаузы, который «выпадает» из общей картины.

Учитывая этот факт, мы проанализировали частоту вариантов люминального В-подтипа (с амплификацией или гиперэкспрессией гена *HER2-neu* и без) в зависимости от репродуктивного статуса больных (табл. 2).

В общем, люминальный В-подтип без гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu* встречается почти в 2 раза чаще, чем люминальный В-подтип с гиперэкспрессией или амплификацией гена *HER2-neu* (65,7% против 34,3%). Различия достоверны ( $p < 0,05$ ). Однако подобное распределение имеет место не во всех группах. Если у менопаузальных и перименопаузальных женщин это распределение соответствует среднему, то в группе менструирующих

Таблица 2

Частота вариантов люминального В-подтипа (с амплификацией или гиперэкспрессией гена *HER2-neu* и без) в зависимости от репродуктивного статуса больных

Период	Люминальный В-подтип с гиперэкспрессией или амплификацией гена <i>HER2-neu</i>	Люминальный В-подтип без гиперэкспрессии или амплификации гена <i>HER2-neu</i>	Всего
Постменопауза	89 (34,3)*#	170 (65,7)	259 (100)
Перименопауза	40 (35,7)*#	73 (64,3)	113 (100)
Репродуктивный период (менструирующие женщины)	67 (48,6)	70 (51,4)	137 (100)
Всего...	196 (34,3)*	313 (65,7)	509 (100)

Примечание. \* – различия достоверны в отношении люминального В-подтипа ( $p < 0,05$ ); # – различия достоверны в отношении группы менструирующих женщин ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Величина Ki 67 у больных с различными молекулярно-биологическими люминальными подтипами и репродуктивным статусом (в %)

Подтип	Постменопауза	Перименопауза	Репродуктивный период
Люминальный А	9,2	7,7	10,7
Люминальный В-	44,2	38,6*	39,2*
Люминальный В+	32,4	29,5	30,9
Среднее	28,6	25,3#	26,9

Примечание. \* – различия достоверны в отношении постменопаузы ( $p < 0,05$ ); # – тенденция к достоверности в отношении постменопаузы ( $p = 0,078$ ).

женщин количество этих вариантов люминальных В-подтипов практически одинаковое (48,6% против 51,4%). Таким образом, у менструирующих женщин частота гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu* в сочетании с гормонозависимостью опухоли достоверно выше, чем у женщин в перименопаузе и постменопаузе ( $p < 0,05$ ). Эта информация расширяет полученные ранее другими исследователями данные о более частой гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu* в сочетании с положительными рецепторами эстрогенов у больных молодого возраста (моложе 35 лет) в сравнении с более старшей возрастной группой (старше 60 лет) [17].

Как уже было упомянуто, индекс пролиферативной активности опухоли (Ki-67) является одним из самых значимых показателей. Поэтому мы проанализировали средние показатели по группам (табл. 3). Выявлено, что при люминальном В-подтипе РМЖ без гиперэкспрессии или амплификации *HER2-neu* в постменопаузе средний индекс пролиферативной активности достоверно выше по сравнению с репродуктивным и перименопаузальными периодами ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Согласно полученным нами данным, характер люминальных опухолей широко варьирует у женщин в зависимости от менструального статуса. На наш взгляд, это закономерно, учитывая различия в гормональном фоне, при котором развивается опухоль, что подтверждается результатами проведенных ранее исследований [19–22]. Если в репродуктивном периоде у женщин высокая частота встречаемости люминального В-подтипа поддерживается достоверно более высоким процентом гиперэкспрессии или амплификации гена *HER2-neu* в сочетании с положительными рецепторами, то у женщин в перименопаузе этого нет. Соответственно и люминальный В-подтип несколько уступает свои позиции более «благоприятному» с клинической точки зрения люминальному А-подтипу. В постменопаузальном периоде частота люминального В-подтипа вновь возрастает, но уже за счет более высокой пролиферативной активности опухолей. Таким образом, развитие опухоли того или иного молекулярно-биологического профиля напрямую зависит от репродуктивного статуса женщины и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 148–52.
2. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3): 288–91.
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.
4. Davis A.A., Kaklamani V.G. Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm. *Int. J. Breast Cancer*. 2012; 10: Article ID 809291, doi:10.1155/2012/809291.
5. 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 (3): R31. (doi:10.1186/bcr2261).
6. 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.
7. 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.
8. Ignatiadis M., Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013; 10(9): 494–506.
9. 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.
10. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(8): 790–800.
11. Criscitello C., Disalvatore D., Laurentis M., Gelao L., Fumagalli L., Locatelli M. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast.* 2014; (23): 69–75.
12. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *J. Nat. Cancer Inst.* 2011; 103: 1656–64.
13. Bacchi L.M., Bacchi C.E., Carvalho F.M. Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women.

- 2009: <http://www.sbmastologia.com.br/revista%202009/19-02/pag%2042.pdf>
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. СПб.: Сотис; 1995.
  15. Romero Q., Bendahl P.-O., Klintman M., Loman N., Ingvar Ch., Rydén L. Ki-67 proliferation in core biopsies versus surgical samples – a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer*. 2011; 11: 341.
  16. 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(1): R99.
  17. Bacchi L.M., Corpa M., Santos P.P., Bacchi C.E., Carvalho F.M. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: A pathological and immunohistochemical study. *Breast*. 2010; 19: 137–41.
  18. Durbecq V., Ameye L., Veys I., Paesmans M., Desmedt C., Sirtaine N. et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependent “luminal-B” tumors associated with aggressive characteristics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2008; 67: 80–92.
  19. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И. и др. Содержание метаболитов эстрогена в периферических жидкостях и тканях у женщин, больных раком молочной железы, разного возраста и репродуктивного статуса. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(2): 319–23.
  20. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(3): 560–4.
  21. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень метаболитов эстрогена в крови, моче и опухолевой ткани у перименопаузальных и постменопаузальных больных раком молочной железы. В кн.: *Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов (Санкт-Петербург. 11–13 сент. 2013 г.). Том I. Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3, прил.): 31.
  22. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в опухолевой и перифокальной зоне при раке молочной железы у женщин в пре- и постменопаузальный период. В кн.: *Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов (Санкт-Петербург. 11–13 сент. 2013 г.). Том I. Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3, прил.): 250.
  - and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys*. 2010; 77: 188–96.
  8. Ignatiadis M., Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2013; 10(9): 494–506.
  9. 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.
  10. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360(8): 790–800.
  11. Criscitiello C., Disalvatore D., Laurentiis M., Gelao L., Fumagalli L., Locatelli M. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast*. 2014; (23): 69–75.
  12. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *J. Nat. Cancer Inst*. 2011; 103: 1656–64.
  13. Bacchi L.M., Bacchi C.E., Carvalho F.M. Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women. 2009: <http://www.sbmastologia.com.br/revista%202009/19-02/pag%2042.pdf>
  14. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Non-operative Gynecology. [Неоперативная гинекология]*. St. Petersburg: Sotis; 1995. (in Russian)
  15. Romero Q., Bendahl P.-O., Klintman M., Loman N., Ingvar Ch., Rydén L. Ki-67 proliferation in core biopsies versus surgical samples – a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer*. 2011; 11: 341.
  16. 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(1): R99.
  17. Bacchi L.M., Corpa M., Santos P.P., Bacchi C.E., Carvalho F.M. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: A pathological and immunohistochemical study. *Breast*. 2010; 19: 137–41.
  18. Durbecq V., Ameye L., Veys I., Paesmans M., Desmedt C., Sirtaine N. et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependent “luminal-B” tumors associated with aggressive characteristics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2008; 67: 80–92.
  19. Кит О.И., Франтсиянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И. et al. Estrone’s metabolites content in the peripheral liquids and tissues among the patients with breast cancer of different ages and reproductive state. *Fundamental’nye issledovaniya*. 2013; 7(2): 319–23. (in Russian)
  20. Кит О.И., Франтсиянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И. et al. The sex hormone’s and prolactin’s level in the tissue of breast cancer among the patients of different age. *Fundamental’nye issledovaniya*. 2013; 7(3): 560–4. (in Russian)
  21. Бандовкина В.А., Франтсиянц Е.М., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. The level of metabolites of estrone in the blood, urine and tumor tissue from premenopausal and postmenopausal patients with breast cancer. In: *Proceedings of the VIII all-Russian Congress of Oncologists. [Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов (Санкт-Петербург. 11–13 сент. 2013 г.). Т. I. Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3, прил.): 31. (in Russian)
  22. Бандовкина В.А., Франтсиянц Е.М., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. The level of metabolites of estrone in the blood, urine and tumor tissue from premenopausal and postmenopausal patients with breast cancer. In: *Proceedings of the VIII All-Russian Congress of oncologists. [Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов (Санкт-Петербург. 11–13 сент. 2013 г.). Т. I. Вопросы онкологии*. 2013; 59(3, прил.): 250. (in Russian)

Поступила 19.05.14  
Received 19.05.14