

В. П. Лetyagin, А. В. Паниченко, О. В. Крохина, Н. Н. Тупицын,  
В. Д. Ермилова, С. Н. Рязанцева, Е. В. Артамонова,  
В. К. Соколова, В. Н. Блиндарь

## ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*НИИ клинической онкологии*

Рак молочной железы является самой частой злокачественной опухолью у женщин в России [2]. Проводятся крупномасштабные разработки по совершенствованию диагностики и лечения рака молочной железы на основе изучения молекулярно-генетических механизмов опухолевой прогрессии.

Принципиально новым подходом к оценке степени распространенности рака молочной железы в организме является иммунологическое обнаружение опухолевых клеток в гемопоэтических органах (лимфоузлы, костный мозг). В основе метода иммунодиагностики метастазов лежит специфика экспрессии ряда генов, присущая только эпителиальным клеткам. Продуктами этих генов являются цитокератины, Egp34, HMFG-1, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и другие белки, которые могут быть обнаружены с помощью моноклональных антител (МКА). Экспрессия эпителиальных генов может быть установлена также на уровне мРНК методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Чувствительность иммуноморфологических методов с использованием МКА и чувствительность ПЦР примерно одинакова. Эти методы позволяют обнаружить 1 опухолевую эпителиальную клетку среди миллиона гемопоэтических клеток, что является значительно более точным в сравнении с морфологическими методами. Вместе с тем возникает и проблема: нужна ли столь высокая точность обнаружения метастатических клеток для стадирования рака молочной железы? Насколько важен вклад единичных опухолевых клеток (называемых микрометастазами) в развитие клинической картины метастатического поражения?

Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Большинство исследователей считают, что наличие микрометастазов рака молочной железы в лимфоузлах или в костном мозге, так же, как и наличие метастазов, выявляемых морфологическими методами, является показателем степени диссеминации опухоли по организму и взаимосвязано с ухудшением прогноза заболевания [4, 6, 9, 10]. В действительности эта проблема не является простой, и для ее решения потребуется достаточно длительное (по меньшей мере 5-летнее) наблюдение за больными, прошедшими на этапе диагностики, до оперативного вмешательства, иммуноморфологическое исследование регионарных лимфоузлов и костного мозга для выявления микрометастазов.

В настоящей работе мы представляем результаты иммуноморфологического исследования регионарных лимфоузлов и костного мозга у 89 больных раком молочной железы различных стадий и гистологических типов. Данные указывают на значительно большую чувствительность иммуноморфологического метода в сравнении со стандартным гистологическим исследованием лимфоузлов и морфологическим изучением мазков костного мозга.

V.P.Letyagin, A.V.Panichenko, O.V.Krokhina, N.N.Tupitsyn,  
V.D.Ermilova, S.N.Ryazantseva, E.V.Artamonova, V.K.Sokolova,  
V.N.Blindar

## IMMUNOMORPHOLOGICAL STAGING OF BREAST CANCER

*Institute of Clinical Oncology*

Breast cancer is the commonest female malignancy in Russia [2]. There was a vast study aimed to improve diagnosis and treatment of breast cancer on the basis of molecular genetic mechanisms of tumor progression over the recent years.

Immunological identification of tumor cells in hemopoietic organs (lymph nodes, bone marrow) is a novel approach to assessment of breast cancer advance. The immunodiagnosis of metastases is based on specific expression of some genes on epithelial cells only. Products of these genes include cytokeratins, Egp34, HMFG-1, carcinoembryonic antigen (CEA) and other proteins that can be detected with monoclonal antibodies (MAb). Epithelial gene expression may also be found at the mRNA level by reverse transcription and polymerase chain reaction (PCR).

The immunomorphological tests with MAb and PCR have similar sensitivity. These tests can discover a single epithelial cell among one million hemopoietic cells, i.e. their sensitivity is much higher as compared with morphological tests. However, the question may arise whether such accuracy of metastatic cell identification is needed to stage breast cancer? How great is the contribution of single metastatic cells (referred to as micrometastases) into development of clinical pattern of metastatic disease?

The published data are equivocal. Most investigators believe the presence of lymph node or bone marrow micrometastases of breast cancer as well as morphologically detectable metastases to be evidence of tumor dissemination and related to poor prognosis [4,6,9,10]. This problem is not simple, and a rather long follow-up (at least 5-year) is needed over patients having undergone immunomorphological testing of regional lymph nodes and bone marrow for micrometastasis identification at the diagnostic stage before surgery.

This paper describes results of immunomorphological study of regional lymph nodes and bone marrow in 89 patients with breast cancer of different stage and histology. Our findings demonstrate the immunomorphological test to have much higher sensitivity as compared to standard histological investigation of lymph nodes and bone marrow smears.

**Materials and Methods.** The study was performed in 89 patients with breast cancer managed at the Surgery Department of Breast Tumors, N.N.Blokhin Memorial CRC, RAMS. The patients' age ranged from 28 to 72 years, median 2 years. The patients underwent standard clinical examination including mammography, chest x-ray, ultrasound of liver and small pelvic organs, bone scintigraphy.

Immunohistochemical study of regional lymph nodes was carried out in 50 cases having stage I (4, 24%), stage IIa (24, 48%), stage IIb (20, 40%), stage IIIa (1) and IIIb (1). Morphological study of regional axillary lymph nodes included lower axillary nodes located laterally to the smaller pectoral muscle (level I), interpectoral nodes located between medial and lateral edges of the smaller pectoral muscle (level II), apical and subclavicular nodes located medially to the smaller pectoral muscle (level III). The study included standard histological investigation (HI) of the tumor, adjacent tissues and

**Материалы и методы.** Исследование проведено у 89 больных раком молочной железы, проходивших обследование и лечение в хирургическом отделении опухолей молочных желез РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Возраст больных от 28 до 72 лет, медиана 52 года. Больным проводилось стандартное клиническое обследование, включающее маммографию, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ печени и органов малого таза, сцинтиграфию костей скелета.

Иммуногистохимическое исследование регионарных лимфоузлов проведено 50 пациенткам: I стадия выявлена у 4 (24%) пациенток, IIa — у 24 (48%), IIb — у 20 (40%), IIIa — у 1 и IIIb — у 1 пациентки. Морфологически были охарактеризованы на наличие метастазов регионарные подмышечные лимфоузлы различных уровней: нижнеподмышечные лимфоузлы, расположенные латерально по отношению к малой грудной мышце (I уровень), межпекторальные лимфоузлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы (II уровень), апикальные и подключичные лимфоузлы, расположенные медиально по отношению к малой грудной мышце (III уровень). Проводилось стандартное гистологическое изучение (ГИ) опухоли, окружающих тканей и регионарных лимфоузлов, а также иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Использованы МКА к эпителиальным антигенам: CAM5.2 (цитокератины), Egp34 (HEA-125) — панэпителиальный антиген, P9A (HEA-19), HMFG-1 (ИКО-25) — антиген мембран жировых глобул. Исследования иммунофенотипа метастазов были проведены на криостатных срезах материала, полученного интраоперационно.

Иммуноцитологическое исследование на наличие метастатических клеток в костном мозге проведено 39 больным раком молочной железы. В этой группе распределение больных по стадиям было следующим: I стадия рака молочной железы была у 3 (7,7%) пациенток, IIa стадия — у 7 (17,95%) больных (T2N0M0 — у 6 и T1N1M0 — у 1), IIb стадия — у 8 (20,5%), IIIa стадия — у 2 (5,13%), IIIb стадия — у 12 (30,77%) и IV стадия — у 7 (17,95%) больных. Материал для исследования получали при стерильной пункции. Изучение костного мозга проводилось как стандартным цитологическим, так и иммуноцитологическим методом с применением МКА. Содержание опухолевых клеток оценивали на цитоцентрифужных препаратах. Положительной считали реакцию при наличии 1 метастатической клетки на 1 млн миелокариоцитов. Использовали МКА к панцитокератинам KL-1 («Immunotech», Франция) и CAM5.2 («Becton Dickinson», США).

**Результаты и обсуждение.** При морфологическом и иммуногистохимическом обследовании 50 больных раком молочной железы на наличие метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата были получены следующие данные: у 33 пациенток были диагностированы метастазы в аксиллярные лимфоузлы (66%) при иммуногистохимическом анализе и только у 20 (40%) пациенток при морфологическом исследовании.

Из 584 лимфоузлов, исследованных морфологически, метастатическое поражение было выявлено в 102 (17,5%) случаях. Наличие метастазов иммуногистохимическим методом было обнаружено в 91 (36%) случае из 253.

Более половины пораженных лимфоузлов при обоих методах исследования приходилось на I уровень метастазирования (56% при ГИ, 51% при ИГХ-методе), на II уровне было выявлено 27 и 31% метастатических лимфоузлов и на III уровне — 14 и 16,5% лимфоузлов соответственно при ГИ и ИГХ-анализе.

Наиболее показательными маркерами, подтверждающими наличие метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата при раке молочной железы, являются CAM5.2, ИКО-25, HEA-125 (табл. 1).

В большинстве случаев метастатические клетки в пораженных лимфоузлах коэкспрессировали эпителиальные маркеры — HEA-125 + ИКО-25 + CAM5.2+ (47%). Значительно реже обнаруживалась реакция CAM5.2 в сочетании с ИКО-25 (14%) или без такового (13%). Другие комбинации антигенов были немногочисленными (табл. 2).

При стандартном цитологическом исследовании метастазы в костный мозг были выявлены у 2 (5,13%) из 39 больных. У одной из них IV клиническая стадия была установлена до обнаружения метастатических клеток в костном мозге (T4N2M1,

regional lymph nodes as well as immunohistochemical investigation (IGC). The study used the following MAb to epithelial antigens: CAM 5.2 (cytokeratins); Egp 34 (HEA-125), panepithelial antigen; CEA (HEA-19), HMFG-1 (ICO-25), fat globule membrane antigen. Metastasis immunophenotyping was performed in cryostatic sections of operative specimens.

Immunocytological identification of bone marrow metastatic cells was performed in 39 breast cancer patients. Distribution of cases with respect to disease stage was as follows: 3 (7.7%) had stage I, 7 (17.95%) (6 T2N0M0 and 1 T1N1M0) had stage IIa, 8 (20.5%) had stage IIb, 2 (5.13%) had stage IIIa, 12 (30.77%) had stage IIIb, 7 (17.95%) had stage IV. Study material was harvested by sternal puncture. Bone marrow study was carried out both by standard cytological and immunocytological tests with MAb. Tumor cell content was assessed in centrifuged specimens. Positive test was defined as the presence of 1 metastatic cell per 1 million myelocaryocytes. The MAb to pancytokeratins KL-1 (Immunotech, France) and CAM5.2 (Becton, Dickinson, USA) were used.

**Results and Discussion.** Of the 50 women undergoing morphological and immunohistochemical testing for regional lymph node metastases axillary lymph node involvement was identified in 33 (66%) cases immunohistochemically and in 20 (40%) morphologically.

Of 584 lymph nodes studied morphologically 102 (17.5%) were positive. Immunohistochemical testing discovered metastases in 91 (36%) of 253 nodes.

More than half the affected lymph nodes as found by both techniques were at metastasis level I (56% by HI, 51% by IHC), 27% and 31% were found at level II, 14% and 16.5% at level III by HI and IHC, respectively.

CAM5.2, ICO-25, HEA-125 were the most informative markers of metastatic affection of regional lymph nodes in breast cancer (table 1).

In most cases metastatic cells in affected lymph nodes coexpressed epithelial markers HEA 125 + ICO-25 + CAM5.2 (47%). CAM5.2 with (14%) or without (13%) ICO-25 was found less frequently. There were but few cases with other antigen combinations (table 2).

Standard cytological study discovered bone marrow metastases in 2 (5.13%) of 39 patients. One of these patients had stage IV disease before the discovery of bone marrow involvement (T4N2M1, axillary lymph node conglomeration, epigastral and para-aortal, lymph node metastases, hepatic metastases). In the other case disease stage was initially assessed as T2N0M0 (IIa) to be changed to IV after bone marrow involvement was found. The presence of bone marrow metastases was confirmed by immunocytology in both cases.

Bone marrow micrometastases were discovered in 19 (48.7%) of 39 patients by immunocytological tests using CAM5.2 and KL-1.

Table 3 presents frequencies of bone marrow metastasis with respect to breast cancer stage.

These findings are in favor of identification of metastatic cells in bone marrow of patients with different stages of breast cancer. No metastases (0%) were found in stage I. Frequency of bone marrow involvement was higher in stage IIa. More than half the cases with stage IIIb, IV and IIb disease presented with bone marrow involvement. The highest percentage of micrometastases was found in stage IIb. What is important, the number of cells discovered immunocytologically was very small ranging from 1 to 12 per million myelocaryocytes. Only 2 of 19 cases had 20 to 45 cells per million normal bone marrow cells. Both patients had stage IV breast cancer (T2N1M1 and T1N2M1), supraclavicular lymph node metastases. Both the patients were young (28 and 39 years). The ability to detect single tumor cells in bone marrow accounts for higher sensitivity of this test as compared to cytology: cf., 19 (48.7%) and 2 (5.13%) of 39. Immunocytological test provides a more accurate assessment of hematogenous dissemination of breast cancer into bone marrow than standard cytology.

конгломерат лимфоузлов в подмышечной области, метастазы в лимфоузлы эпигастральной области, парааортальные лимфоузлы, печень). В другом случае исходная стадия заболевания была расценена как T2N0M0 (IIa), после цитологического обнаружения метастазов в костный мозг стадия изменена на IV. У обеих больных метастазы в костный мозг подтверждены иммуноцитологическим методом.

Микрометастазы в костный мозг были выявлены у 19 (48,7%) из 39 больных с помощью иммуноцитологического метода с применением CAM5.2 и KL-1.

Частота обнаружения метастазов в костном мозге в зависимости от стадии рака молочной железы представлена в табл. 3.

Представленные данные свидетельствуют о возможности обнаружения метастатических клеток в костном мозге у больных раком молочной железы на различных стадиях заболевания. Наименьший процент (0) метастазов отмечен при I стадии заболевания. Частота выявления опухолевых клеток в костном мозге возрастала при IIa стадии. Метастазы выявлены более чем в половине случаев при IIb, IV и IIb стадиях. Наибольший процент микрометастазов отмечен при IIb стадии. Важным является то, что количество опухолевых клеток, определяемых иммуноцитологическим методом, являлось очень низким: от 1 до 12 на 1 млн миелокариоцитов. Лишь у 2 из 19 больных иммуноцитологически было выявлено 20 и 45 клеток в 1 млн нормальных клеток костного мозга. У обеих пациенток была установлена стадия IV рака молочной железы (T2N1M1 и T1N2M1), имелись метастазы в надключичные лимфоузлы. Обе больные были молодого возраста (28 и 39 лет). По-видимому, возможность выявления единичных опухолевых клеток в костном мозге является главной причиной большей чувствительности данного метода в сравнении с цитологическим исследованием: 19 (48,7%) больных из 39 и 2 (5,13%) из 39. Следовательно, иммуноцитологический метод позволяет более точно судить о степени гематогенной диссеминации рака молочной железы в костный мозг, чем стандартное цитологическое исследование.

Таблица 2

Комбинации эпителиальных маркеров на метастатических клетках / Epithelial marker combinations on metastatic cells

| Сочетание маркеров                                                  | Количество пораженных лимфоузлов, выявленных данным сочетанием МКА     | Частота от всех пораженных лимфоузлов, выявленных ИГХ (n = 91), %            |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| HEA-125 + ИКО-25 + CAM5.2<br>HEA-125+ICO-25+CAM5.2                  | 44                                                                     | 48,3                                                                         |
| ИКО-25 + CAM5.2<br>ICO-25+CAM 5.2                                   | 13                                                                     | 14,2                                                                         |
| CAM5.2                                                              | 12                                                                     | 13,1                                                                         |
| HEA-125 + ИКО-25 + CAM5.2 + HEA-19<br>HEA-125+ICO-25+CAM 5.2+HEA-19 | 8                                                                      | 8,7                                                                          |
| HEA-125 + CAM5.2                                                    | 6                                                                      | 6,5                                                                          |
| ИКО-25 / ICO-25                                                     | 3                                                                      | 3,2                                                                          |
| ИКО-25 + CAM5.2 + HEA-19<br>ICO-25+CAM5.2+HEA-19                    | 3                                                                      | 3,2                                                                          |
| HEA-125                                                             | 2                                                                      | 2,1                                                                          |
| HEA-125 + HEA-19 + CAM5.2                                           | 1                                                                      | 1                                                                            |
| HEA-19 + CAM5.2                                                     | 1                                                                      | 1                                                                            |
| Marker combination                                                  | No. of affected lymph nodes as identified by the given MAb combination | Percentage of the total No. of affected lymph nodes identified by IHC (n=91) |

Таблица 1

Table 1

Частота обнаружения различных маркеров на метастазах рака молочной железы  
Frequency of marker detection in breast cancer metastases

| Маркер           | Количество пораженных лимфоузлов | Общее количество исследованных лимфоузлов | Частота выявления метастазов, %*    |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| CAM 5.2          | 80                               | 249                                       | 87,9                                |
| ИКО-25<br>ICO-25 | 71                               | 245                                       | 78                                  |
| HEA-125          | 59                               | 250                                       | 64,8                                |
| HEA-19           | 15                               | 250                                       | 16,4                                |
| Marker           | No. of lymph nodes affected      | Total No. of lymph nodes studied          | Percentage of metastasis detection* |

\* Процент от общего числа метастазов (n = 91), выявленных ИГХ-методом. / \*, Percentage of the total number of metastases (n=91) as detected by IHC.

Regional lymph node status is a most informative characteristic of breast cancer prognosis and a valuable factor for choice of treatment strategy. It was established over the recent years that tumor immunophenotype is related to regional metastasizing, immunohistochemical methods can identify 1-3 tumor cells which is impossible using morphological tests. Cserni et al. [5] reported that 10-20% of metastatically affected lymph nodes might be overlooked by histopathological study. Some investigators demonstrated that IHC may change N0 staging into N1 in some cases which in turn suggests another treatment policy [8]. Frequency of such metastasis ranges from 9% to 33% [7], by our findings 18%.

Metastases of breast cancer start to grow when the primary is still small (less than 0.125cm<sup>3</sup>) [9]. Hematogenous dissemination of cancer cells starts soon after vascularization of the primary, bone and bone marrow metastasis being most frequent.

Таблица 2

Состояние регионарных лимфоузлов при раке молочной железы является одним из наиболее информативных показателей, определяющих прогноз заболевания и дальнейшую тактику лечения. Работами последних лет установлена закономерность влияния иммунофенотипа опухоли на возникновение регионарных метастазов, при помощи иммуногистохимической методики показана возможность определения 1–3 опухолевых клеток, морфологическая идентификация которых невыполнима. По данным G. Cserni и соавт. [5], 10–20% случаев метастатически измененных лимфоузлов может быть пропущено при гистопатологическом исследовании. Некоторые исследования показали, что при использовании ИГХ-метода пациенты из N0-группы могут быть переведены в N1-группу, что соответственно влияет на дальнейшую тактику лечения [8]. Частота подобных микрометастазов колеблется от 9 до 33% [7], по нашим данным — 18,5%.

Метастазы рака молочной железы начинают развиваться при очень малых размерах первичной опухоли (менее 0,125 см<sup>3</sup>) [9]. Гематогенная диссеминация раковых клеток наступает вскоре после васкуляризации первичной опухоли, наиболее часто отмечается метастазирование в костную систему, а также в костный мозг.

Повышение чувствительности выявления микрометастазов в костный мозг достигается с помощью иммуноцитологического исследования с использованием МКА. Для выявления микрометастазов также могут быть использованы ПЦР, проточная цитометрия, метод тканевых культур [1].

Частота выявления раковых клеток в костном мозге возрастает при более поздних стадиях процесса и наличии неблагоприятных факторов прогноза [4, 9, 10]. Ряд исследователей попытались количественно определить «критическую» опухолевую нагрузку костного мозга, превышение которой достоверно было бы связано с ростом частоты рецидивов заболевания. Было показано, что количество рецидивов рака молочной железы резко возрастает при обнаружении в костном мозге 10 или 15 изолированных опухолевых клеток [3].

Несмотря на широкое внедрение иммуноморфологического метода обнаружения метастатических клеток в регионарных лимфоузлах и костном мозге больных раком молочной железы, четких критериев использования этого показателя при установлении стадии заболевания не существует. Эта проблема остается актуальной и может быть обозначена как разработка критериев иммунологического стадирования рака молочной железы.

Представленные нами результаты убедительно демонстрируют необходимость иммунологического исследования регионарных лимфоузлов и костного мозга для оценки степени распространенности рака молочной железы.

Для установления клинической значимости микрометастазов и, в частности, возможности стадирования рака молочной железы на этой основе необходим проспективный анализ продолжительности периода до возврата заболевания в сравнимых группах при условии проведения больным однотипного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Берензон Б. Г., Колосков А. В., Тарасов В. А. // Гематол. и трансфузиол. — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 35–37.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. — М., 1999. — С. 85.

Таблица 3

Table 3

**Распределение больных с микрометастазами рака молочной железы в костный мозг по стадиям**  
**Distribution of cases with bone marrow micrometastases of breast cancer with respect to disease stage**

| Стадия | Число больных   | Число больных с микрометастазами в костном мозге |       |
|--------|-----------------|--------------------------------------------------|-------|
|        |                 | абс.                                             | %     |
| I      | 3               | 0                                                | 0     |
| IIa    | 7               | 3                                                | 42,86 |
| IIb    | 8               | 5                                                | 62,5  |
| IIIa   | 2               | 0                                                | 0     |
| IIIb   | 12              | 7                                                | 58,33 |
| IV     | 7               | 4                                                | 57,14 |
| Stage  | No. of patients | abs.                                             | %     |
|        |                 | No. of patients with bone marrow micrometastases |       |

Immunocytological tests with MAb provide a higher sensitivity of testing for bone marrow micrometastases. PCR, flow cytometry and tissue cultures may also be used to identify micrometastases [1].

The rate of detection of cancer cells in bone marrow increases with disease stage and in the presence of poor prognosis factors [4,9,10]. Some investigators attempted quantification of a cutoff tumor load for bone marrow, with a larger number of metastatic cells being related to increased risk of breast cancer recurrence. It was demonstrated that detection of 10 or 15 isolated tumor cells was indicative of increased risk of breast cancer recurrence [3].

In spite of wide application of immunomorphological identification of metastatic cells in regional lymph nodes and bone marrow of breast cancer patients, there are no clear-cut tests to stage the disease. This problem is very important and may be defined as development of tests for immunological staging of breast cancer.

Our findings demonstrate the necessity of immunological study of regional lymph nodes and bone marrow to assess breast cancer advance. Perspective analysis of time to recurrence in groups of patients undergoing similar treatment is needed to determine clinical significance of micrometastases and, in particular, the possibility to stage breast cancer by these tests.

3. Calaluce R., Miedema B. W., Yesus Y. W. // J. surg. Oncol. — 1998. — Vol. 67. — P. 194–202.
4. Coombs R. S., Redding W. H., Monaghan P. et al. // Lancet. — 1983. — N 2. — P. 1271.
5. Cserni G., Boross G., Baltas B. The role of the histopathological analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. Preliminary findings. Orv Hetil. — 1998. — Vol. 139, N 32. — P. 1899–1903.
6. Cote R. J., Rosen P. P., Lesser M. L. // J. clin. Oncol. — 1991. — N 9. — P. 1749.
7. Dowlatshahi K., Fan M. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 80, N 7. — P. 1188–1197.
8. Marchetti A., Viacava P., Naccarato A. G., Bonadio A. et al. // Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. — 1997. — Vol. 38. — P. A1795.
9. Reichman B. S., Osborne M. P. // Breast Cancer. — 1992. Section XXI, ch. 70. — P. 1299–1302.
10. Unal E., Camlibel M. et al. // J. exp. clin. Cancer Res. — 1994. — Vol. 13. — P. 2.

Поступила 19.03.01 / Submitted 19.03.01