

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ОПУХОЛИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 618.19-006-036.8
Поступила 27.04.2012 г.



И.В. Колядина, к.м.н., ассистент кафедры онкологии¹; врач-онколог, хирург²;
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой онкологии^{1, 2};
Г.А. Франк, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей³;
Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением диагностики опухолей²;
А.С. Ожерельев, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей²;
А.И. Карселадзе, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей²;
В.Д. Ермилова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Я.В. Вишнеvская, к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Н.П. Макаренко, к.м.н., доцент кафедры онкологии^{1, 2};
Р.А. Керимов, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей²;
К.А. Тетерин, зав. радиологическим отделением Клиники¹;
С.М. Банов, к.м.н., врач-онколог Клиники¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, 123995, ул. Баррикадная, 2/1;

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, 125284, 2-й Боткинский переулок, 3

Цель исследования — изучить прогностическое значение рецепторного статуса опухолей при раннем раке молочной железы (I стадии).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 1036 пациенток с ранним раком молочной железы (T₁N₀M₀-стадии), которые получили лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО с 1985 по 2009 гг. Изучено прогностическое значение рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и HER2, а также прогностическое значение гиперэкспрессии HER2 при раннем раке молочной железы как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с рецепторами стероидных гормонов.

Результаты. На основании сочетания рецепторов выделены иммуногистохимические подтипы рака молочной железы: люминальный А и В, тройной негативный рак и рак с гиперэкспрессией HER2. Установлено, что самостоятельного прогностического значения наличие или отсутствие рецепторов стероидных гормонов ER и PR в опухоли при раннем раке молочной железы не имеет. Гиперэкспрессия HER2 является не прогностическим признаком при анализе общей выживаемости, но неблагоприятным фактором для безрецидивной выживаемости как в самостоятельном варианте, так и в комбинациях с рецепторами стероидных гормонов.

Ключевые слова: рак молочной железы; рецепторный статус опухоли ER PR HER2; иммуногистохимические подтипы рака молочной железы.

English

The Prognostic Significance of Receptor Status in Patients with Early Breast Cancer

I.V. Kolyadina, PhD, Tutor, the Oncology Department¹; Oncologist, Surgeon²;
I.V. Poddubnaya, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of of Russian Academy of Medical Science, Head of Oncology Department^{1, 2};
G.A. Frank, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumour Pathological Anatomy³;
D.V. Komov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Surgical Department of Tumour Diagnostics²;
A.S. Ozhereliev, D.Med.Sc., Professor, Leading Research Worker, the Surgical Department of Tumour Diagnostics²;
A.I. Karseladze, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
V.D. Ermilova, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
Y.V. Vishnevskaya, PhD, Research Worker, the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
N.P. Makarenko, PhD, Associate Professor, the Oncology Department^{1, 2};
R.A. Kerimov, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Surgical Department of Tumour Diagnostics²;

Для контактов: Колядина Ирина Владимировна, тел. моб. +7 906-792-66-94; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

K.A. Teterin, Head of Radiology Department of the Clinic¹;
S.M. Banov, PhD, Oncologist of the Clinic¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Barikadnaya St., 2/1, Moscow, Russian Federation, 123995;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478;

³Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen, 2nd Botkinsky pereulok, 3, Moscow, Russian Federation, 125284

The aim of the investigation is to study prognostic value of tumor receptor status in early breast cancer (I stage).

Materials and Methods. There was performed retrospective analysis of case histories of 1036 patients with early breast cancer (T₁N₀M₀-stage), who were treated in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and the Clinic of Russian Medical Academy for Postgraduate Education from 1985 till 2009. There was studied the prognostic significance of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2, as well as prognostic value of HER2 hyperexpression in early breast cancer both in independent form, and in combination with the receptors of steroid hormones.

Results. Based on the combination of receptors there were distinguished immunohistochemical subtypes of breast cancer: luminal A and B, triple-negative cancer and cancer with HER2 overexpressoin. The presence or absence of receptors of steroid hormones ER and PR was stated to have no independent prognostic significance in early breast cancer. HER2 hyperexpression shows no prognostic value in the analysis of overall survival, but it is an unfavourable factor for recurrence free survival both as an independent form, and in combination with the steroid hormone receptors.

Key words: breast cancer; ER PR HER2 receptor status; immunohistochemical subtypes of breast cancer.

В последние годы представление о биологическом поведении рака молочной железы претерпело значительные изменения [1, 2]. Внедрение в клиническую практику современного иммуногистохимического исследования дало возможность определять не только гистологический тип опухоли и степень анаплазии, но и наличие целого ряда различных рецепторов, которые позволяют предсказать течение болезни и выработать наиболее оптимальный лечебный алгоритм для каждой конкретной клинической ситуации [3–5]. Существует немало работ, посвященных изучению различных сочетаний рецепторов, на основании которых выделены иммуногистохимические подтипы опухоли, показана ассоциация иммунофенотипа опухоли со стадией и течением болезни [6, 7]. Однако прогностическое значение рецепторного статуса при раннем раке молочной железы исследовано недостаточно, хотя это именно та клиническая ситуация, при которой неблагоприятное течение болезни обусловлено не крупными размерами образования или поражением регионарных лимфатических узлов, а биологическим поведением самой опухоли.

Цель исследования — изучение прогностического значения морфологических факторов при раннем раке молочной железы и выделение наиболее неблагоприятных иммуногистохимических вариантов, которые требуют индивидуализации лечения.

Материалы и методы. Изучены морфологические характеристики опухолей 1036 пациенток с ранним раком молочной железы (T₁N₀M₀-стадии), которые получили лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО с 1985 по 2009 гг. Возраст их составлял от 21 до 88 лет (табл. 1). Гистологический размер опухоли не превышал 2 см (T₁), в исследованном операционном материале не выявлено инвазии регионарных лимфатических узлов (N₀), при обследовании отсутствовали признаки отдаленного метастазирования болезни (M₀). Все больные перенесли радикальное хирургическое лечение: мастэктомию — 480 случаев (46,3%) или радикальную резекцию молочной железы — 556 (53,7%);

адьювантную лучевую терапию — 595 (57,4%); адьювантное системное лечение (химиотерапию, эндокринотерапию или оба метода) — 565 (54,5%). Время наблюдения за больными составило от 7 до 312 мес (медиана — 82 мес). Дальнейшее прогрессирование болезни (локальные, регионарные, системные рецидивы) отмечено у 241 больной (23,3%), время до прогрессирования составило от 6 до 228 мес (медиана — 36 мес).

Изучены морфологические характеристики опухоли и взаимосвязь ее рецепторного статуса с отдаленны-

Т а б л и ц а 1

Характеристика пациенток (n=1036) и опухолей, включенных в исследование

Факторы	Абс. число	%
Возраст пациенток, лет:	21–88	
средний	52	
медиана	51	
<40	140	13,5
40–50	375	36,2
50–60	271	26,2
>60	250	24,1
Гистологический тип опухоли (n=872):		
неинвазивный рак	9	1
инвазивный протоковый рак	594	68,1
инвазивный дольковый рак	132	15,1
другой инвазивный рак	137	15,7
Степень анаплазии опухоли (n=733):		
G1	94	12,8
G2	572	78,0
G3	67	9,2
Рецепторы эстрогенов в опухоли (n=911):		
отрицательны	285	31,3
положительны	626	68,7
Рецепторы прогестерона в опухоли (n=824):		
отрицательны	275	33,4
положительны	549	66,6
HER2-статус опухоли (n=294):		
нет гиперэкспрессии	261	88,8
гиперэкспрессия	33	11,2

ми результатами лечения. На основании анализа выделены наиболее неблагоприятные морфологические критерии, значимо коррелирующие с неблагоприятными исходами заболевания.

Гистологический тип опухоли изучен у 872 пациенток: преобладающим был инвазивный протоковый рак (68,1%), дольковый рак выявлен в 15,1% случаев, с частотой 15,7% отмечены другие гистологические типы (медуллярный, тубулярный, смешанный, слизистый).

Степень анаплазии опухоли изучена в 733 случаях: большинство опухолей (78%) имели II степень злокачественности (G2). Статус рецепторов эстрогенов (ER) изучен в 911 опухолях, рецепторов прогестерона (PR) — в 824 опухолях, причем экспрессия ER отсутствовала в 31,3% случаев (ER-отрицательные раки) и в 33,4% случаев отсутствовала экспрессия рецепторов прогестерона (PR-негативные раки).

Иммуногистохимический анализ для определения гиперэкспрессии HER2 выполнен у 294 пациенток, причем до 2004 г. — всего у 34 женщин ретроспективно, а с 2005 г. — у 260 при плановом исследовании операционного материала. Гиперэкспрессия HER2+++ , выявленная при иммуногистохимическом анализе, и/или амплификация гена, обнаруженная при FISH-реакции, отмечена в 11,2% случаев.

Статистический анализ материала выполнен с использованием программы SPSS 16.0, значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$, общую и безрецидивную выживаемость пациенток определяли методом Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа сочетаний рецепторов ER, PR и HER2-статуса выделено 4 иммуногистохимических подтипа рака: люминальный (типы А и В), тройной негативный рак и HER2-позитивный рак (табл. 2).

К люминальному типу А принято относить высокодифференцированные опухоли с наличием экспрессии ER, наличием/отсутствием экспрессии PR и отсутствием гиперэкспрессии HER2 [8, 9]. В нашем исследовании люминальный А-подтип отмечен у большинства пациенток (200 из 294 случаев; 68,1%).

К люминальному типу В в настоящее время относят два вида опухолей: опухоли с иммунофенотипом ER+ PR± HER2+ (HER2+ люминальный В) и низкодифференцированные раки с ER+ PR± HER2- (HER2- люминальный В). Люминальный В-подтип встречается реже, чем люминальный А, и характеризуется более злокачественным течением [10]. В нашем анализе люминальный В-подтип выявлен в 24 случаях (8,2%), причем у 11 пациенток отмечен HER2+ люминальный В-подтип, а в 13 случаях — HER2- подтип.

Тройной негативный рак выявлен в 52 случаях (7,7%). Эти опухоли не имеют экспрессии ER, PR и HER2. Причем в группу тройного негативного рака входит не только неблагоприятно протекающий basal-like-вариант, имеющий специфические иммуногистохимические характеристики (протоковый тип опухоли, G2-3-степень анаплазии, нередко экспрессию HER1 и цитокератинов 5/6), но и благоприятные варианты медуллярного, слизистого и тубулярного рака, характеризующиеся отсут-

ствием экспрессии каких-либо рецепторов [11, 12]. Для более точного выделения истинно basal-like-варианта тройного негативного рака необходимо более детальное иммуногистохимическое исследование [13].

Опухоли, в которых отсутствует экспрессия стероидных рецепторов, но выявлена гиперэкспрессия HER2 при иммуногистохимическом исследовании (HER2+++ или FISH-реакции (+), относят к подтипу HER+ рака (ER- PR- HER2+). В нашем исследовании HER2+ иммуногистохимический подтип рака выявлен в 15 случаях (5,2%).

При медиане наблюдения 82 мес у 241 больной (23,3%) отмечены рецидивы болезни. Время до прогрессирования составило от 6 до 228 мес (медиана — 36 мес). Мы проанализировали прогностическое значение и показатели выживаемости при различном рецепторном статусе опухолей. При моноанализе показателей ER (экспрессия/нет экспрессии), PR (экспрессия/нет экспрессии), HER2 (гиперэкспрессия/нет гиперэкспрессии) прогностической значимостью для риска возникновения рецидивов болезни обладает лишь HER2-статус опухоли. Так, при наличии гиперэкспрессии HER2 отмечено более чем двукратное увеличение числа рецидивов (21,9%) по сравнению с таковым при отсутствии гиперэкспрессии HER2 (9,9%), $p = 0,04$.

При анализе комбинаций ER PR-статуса опухоли не отмечено статистической значимости какой-либо комбинации ($p > 0,05$).

Наиболее интересные данные получены при анализе иммуногистохимических подтипов рака (комбинаций ER PR HER2).

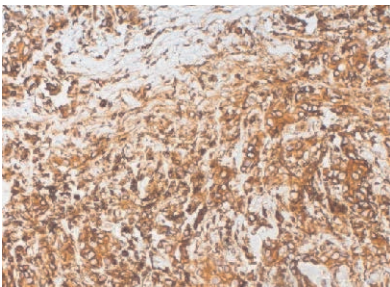
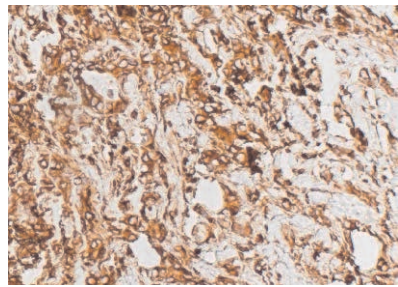
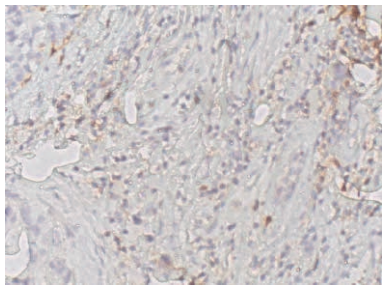
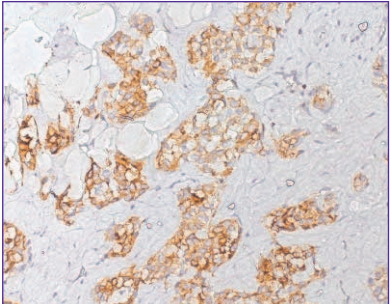
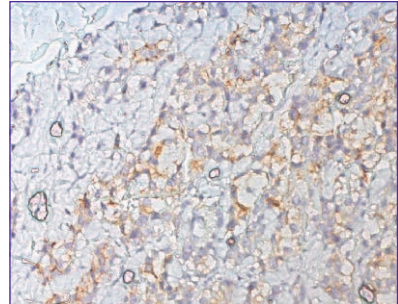
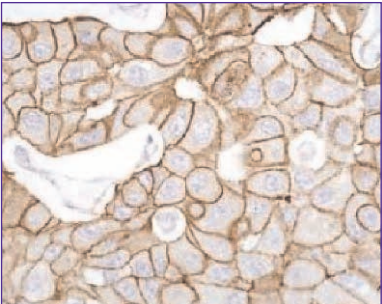
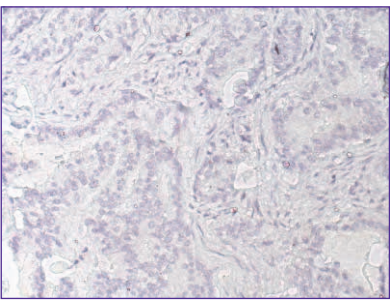
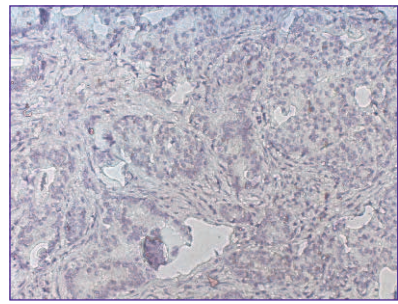
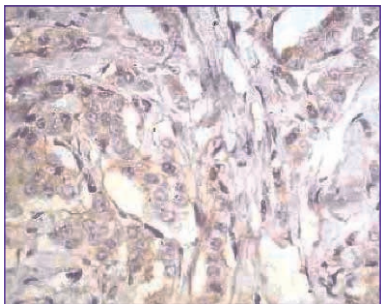
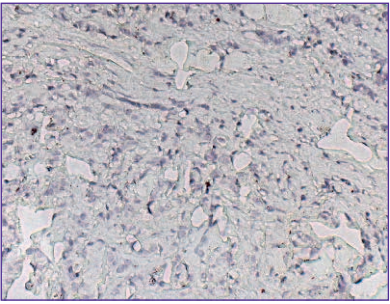
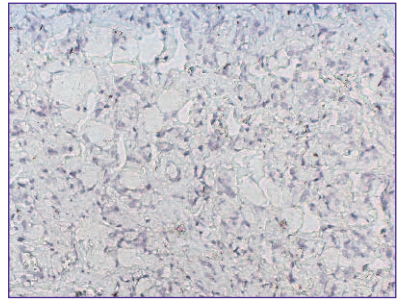
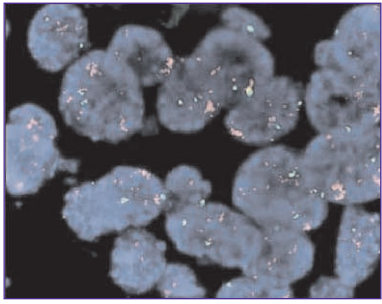
Так, при люминальном А-подтипе доля пациенток с прогрессированием болезни значительно ниже (8,0%), чем при люминальном В-подтипе (HER2- варианте — 15,4%, HER2+ варианте — 20%). Прогрессирование болезни при тройном негативном раке отмечено у 13,5% больных. Наиболее неблагоприятным (доля рецидивов — 33,3%) оказался вариант ER- PR- HER2+ рака, $p < 0,01$ (табл. 3).

При сравнении показателей общей выживаемости не отмечено статистически значимого прогностического значения какого-либо из рецепторов: при моноанализе ER, PR и HER2 и анализе различных комбинаций рецепторов показатели фактически идентичны ($p > 0,05$) (табл. 4). Поскольку HER2-статус опухоли стал определяться после 2004 г., анализ прогностического значения экспрессии HER как в моноанализе, так и при анализе комбинаций с рецепторами стероидных гормонов выполнен для 1–5-летней общей и безрецидивной выживаемости (БРВ).

При сравнении показателей БРВ отмечено, что самостоятельного прогностического значения наличие или отсутствие экспрессии рецептора ER и PR не имеет (табл. 5) в отличие от HER2-статуса опухоли, который имеет прогностическое значение как в моноанализе, так и в анализе комбинаций с рецепторами стероидных гормонов в опухоли. Причем разница в показателях БРВ отмечена начиная с 1-го года наблюдения (табл. 6), что подтверждает данные литературы о неблагоприятном течении HER-позитивного рака молочной железы и склонности данного рака к раннему рецидивированию.

Таблица 2

Иммуногистохимическая характеристика подтипов рака молочной железы

Люминальный тип А: высокодифференцированные раки ER+ PR± HER2-		
		
ER+	PR+	HER2-
Люминальный тип В: 1) ER+ PR± HER2+ (при иммуногистохимическом анализе (HER2+++)) или FISH-реакции (-) 2) низкодифференцированные раки ER+ PR± HER2-		
		
ER+	PR+	HER2+ (иммуногистохимический анализ)
Тройной негативный рак: ER- PR- HER2-		
		
ER-	PR-	HER2-
HER2+ рак: ER- PR- HER2+. Гиперэкспрессия HER2 выявлена при иммуногистохимическом анализе (HER2+++)) или FISH-реакции (-)		
		
ER-	PR-	HER2+ (FISH+)

Таким образом, гиперэкспрессия HER2 не проявляет прогностического значения при анализе общей выживаемости, но является неблагоприятным фактором для БРВ как в самостоятельном варианте, так и в комбинациях с рецепторами стероидных гормонов.

Относительно благоприятные показатели частоты рецидивов и выживаемости пациенток при тройном негативном раке (частота рецидивов — 13,5%; 5-летняя БРВ — 85%), вероятнее всего, объясняются разнородностью этой группы. В группу тройного негативного рака

Т а б л и ц а 3

Прогностическое значение наличия экспрессии рецепторов и их комбинаций для возникновения рецидивов болезни, %

Рецепторы	Доля больных с прогрессированием рака	Доля больных без прогрессирования рака	p
Моноанализ			
ER+	21,9	78,1	0,2
ER-	23,9	76,1	
PR+	21,3	78,7	0,3
PR-	20,0	80,0	
HER2+	21,9	78,1	0,04
HER2-	9,9	90,1	
Анализ комбинаций ER PR			
ER+ PR+	20,5	79,5	0,4
ER+ PR-	17,9	82,1	
ER- PR+	29,8	70,2	
ER- PR-	20,9	79,1	
Иммуногистохимические подтипы рака ER PR HER2			
Люминальный, тип А	8,0	92,0	<0,01
Люминальный, тип В, HER-	15,4	84,6	
Люминальный, тип В, HER+	20,0	80	
Тройной негативный рак	13,5	86,5	
ER- PR- HER2+ рак	33,3	66,7	

Т а б л и ц а 4

Показатели общей выживаемости при различном рецепторном статусе опухоли (моноанализ и анализ комбинаций), %

	Показатели общей выживаемости					p
	3-летняя	5-летняя	7-летняя	10-летняя	15-летняя	
Моноанализ						
ER-	94,6	89,0	84,8	79,8	67,5	0,4
ER+	95,0	90,4	84,5	81,6	72,4	
PR-	96,3	91,5	88,0	81,4	69,5	0,2
PR+	95,2	91,2	88,5	84,9	69,0	
HER2-	96,5	90,8	-	-	-	0,5
HER2+	93,9	89,5	-	-	-	
Анализ комбинаций ER PR						
ER+ PR+	95,8	92,2	86,1	81,9	69,4	0,4
ER+ PR-	96,1	89,7	87,7	81,0	63,6	
ER- PR+	93,7	87,3	79,4	76,2	69,5	
ER- PR-	96,4	91,8	86,6	81,6	65,7	
Иммуногистохимические подтипы рака ER PR HER2						
Люминальный, тип А	96,4	91,6	-	-	-	0,8
Люминальный, тип В, HER2-	91,7	90,2	-	-	-	
Люминальный, тип В, HER2+	90,9	84,0	-	-	-	
Тройной негативный рак	95,1	90,6	-	-	-	
ER0 PR0 HER2+ рак	93,3	86,2	-	-	-	

были включены не только неблагоприятные варианты инвазивного протокового рака, но и благоприятные варианты медуллярного и тубулярного рака, также характеризующиеся отсутствием экспрессии каких-либо рецепторов. Для выделения истинного basal-like-варианта тройного негативного рака, имеющего специфические иммуногистохимические характеристики (протоковый тип опухоли, G2-3-степень анаплазии, нередко экспрессию HER1 и цитокератинов 5/6), необходимо более детальное иммуногистохимическое исследование.

Заключение. Наличие или отсутствие рецепторов стероидных гормонов ER (эстрогенов) и PR (прогестерона) в опухоли самостоятельного прогностического значения при раннем раке молочной железы не имеет, в отличие от гиперэкспрессии HER2, который является неблагоприятным прогностическим фактором как для риска возникновения рецидивов болезни, так и для дальнейшей выживаемости пациенток. Риск рецидивов болезни при HER2+ раке повышается двукратно (21,9%; у пациенток с HER2- раком — 9,9%; $p < 0,05$), причем

Таблица 5

Показатели безрецидивной выживаемости при различном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли, %

	Показатели безрецидивной выживаемости					p
	3-летняя	5-летняя	7-летняя	10-летняя	15-летняя	
Моноанализ						
ER–	87,6	87,6	77,6	72,3	56,1	0,8
ER+	89,2	89,2	78,3	74,5	57,4	
PR–	88,2	83,4	81,5	75,7	56,1	0,5
PR+	88,3	83,0	80,6	76,4	59,7	
Анализ комбинаций ER PR						
ER+ PR+	88,9	83,6	80,4	76,7	48,9	0,4
ER+ PR–	84,1	82,4	79,9	74,2	49,2	
ER– PR+	82,5	79,8	73,4	74,7	45,0	
ER– PR–	89,9	83,6	81,1	75,6	47,6	

Таблица 6

Показатели 1–5-летней безрецидивной выживаемости при различном HER2-статусе опухоли (моноанализ и анализ иммуногистохимических типов), %

	Показатели безрецидивной выживаемости					p
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя	
Моноанализ						
HER2–	97,3	96,4	92,6	89,2	87,4	0,04
HER2+	93,8	90,6	82,9	76,7	73,4	
Анализ комбинаций ER PR HER2						
Люминальный, тип А	98,1	95,5	93,9	93,2	90,0	0,03
Люминальный, тип В, HER2+	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	
Люминальный, тип В, HER2–	96,3	92,3	82,2	82,2	67,5	
Тройной негативный рак	94,2	90,4	87,8	87,8	85,0	
ERO PRO HER2+ рак	93,3	93,3	86,0	86,0	65,0	

рецидивы начинают регистрироваться с первого года наблюдения. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при HER+ раке значительно ниже таковых при HER2– раке (73,4 и 87,4%; $p < 0,05$). Наиболее неблагоприятным подтипом рака молочной железы оказался вариант ER– PR– HER2+ рака, при котором рецидив болезни имеет каждая третья больная (33,3%; $p < 0,01$), а показатели 5-летней безрецидивной выживаемости достигают всего 65% ($p < 0,03$). Относительно благоприятное течение болезни при тройном негативном раке в нашем исследовании (частота рецидивов — 13,5%; 5-летняя безрецидивная выживаемость — 85%), вероятнее всего, объясняется разнородностью больных этой группы.

Литература/References

1. Alan S. Coates, Marco Colleoni, Aron Goldhirsch. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 1–4.
2. Islam T., Matsuo K., Ito H., Hosono S., Watanabe M., Iwata H., Tajima K., Tanaka H. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012 Sept; 23(9): 2435–2441.
3. Kwon M.J., Park S., Choi J.Y., Oh E., Kim Y.J., Park Y.H., Cho E.Y., Kwon M.J., Nam S.J., Im Y.H., Shin Y.K., Choi Y.L. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2012 Feb 28; 106(5): 923–930.
4. Xie W., Yang J., Cao Y., Peng C., Ning H., Zhang F., You J. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer. *Tumour Biol* 2012 Feb; 33(1): 63–71.

5. Oliveira-Costa J.P., Zanetti J.S., Silveira G.G., Soave D.F., Oliveira L.R., Zorgetto V.A., Soares F.A., Zucoloto S., Ribeiro-Silva A. Differential expression of HIF-1 α in CD44+CD24-/low breast ductal carcinomas. *Diagn Pathol* 2011 Aug 8; 6: 73.
6. Kim S.R., Paik S. Genomics of adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer J* 2011 Nov–Dec; 17(6): 500–504.
7. Lu M., Li B., Li Y., Mao X., Yao F., Jin F. Predictive role of molecular subtypes in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancerpatients in northeast China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(9): 2411–2417.
8. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P.S., Parker J.S., Perou C.M., Ellis M.J., Nielsen T.O. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 May 20; 101(10): 736–750.
9. Pazaiti A., Fentiman I.S. Basal phenotype breast cancer: implications for treatment and prognosis. *Womens Health (Lond Engl)* 2011 Mar; 7(2): 181–202.
10. Tran B., Bedard P.L. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res* 2011 Nov 30; 13(6): 221.
11. Arnes J.B., Bégin L.R., Stefansson I., Brunet J.S., Nielsen T.O., Foulkes W.D., Akslen L.A. Expression of epidermal growth factor receptor in relation to BRCA1 status, basal-like markers and prognosis in breast cancer. *J Clin Pathol* 2009 Feb; 62(2): 139–144.
12. Gucalp A., Traina T.A. Triple-negative breast cancer: adjuvant therapeutic options. *Chemother Res Pract* 2011; p. 696208.
13. Collins L.C., Martyniak A., Kandel M.J., Stadler Z.K., Masciari S., Miron A., Richardson A.L., Schnitt S.J., Garber J.E. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2009 Jul; 33(7): 1093–1097.