

Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения

Ю.С. Шатова, Е.М. Франциянц, И.А. Новикова, Л.Н. Ващенко,
В.А. Бандовкина, М.И. Верескунова, А.Н. Хугаева, В.В. Токмаков

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru

Экспрессия рецепторов андрогена максимальна при люминальных подтипах рака молочной железы (РМЖ) и увеличивается с возрастом больных, за исключением случаев трижды негативного рака. В репродуктивном возрасте и в перименопаузе локальный гормональный фон опухоли молочной железы характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами в 1,3–2,0 раза ($p < 0,05$), а в постменопаузе зависит от биологического подтипа РМЖ. Только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения сочетается с низким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии рецепторов андрогенов возрастает, и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочетается с высоким уровнем их экспрессии. Таким образом, помимо стандартной иммуногистохимической панели необходимо учитывать и другие факторы, определяющие биологическое поведение опухоли и состояние менструальной функции женщины, в частности локальный гормональный статус опухоли в сочетании с уровнем экспрессии половых гормонов, в том числе рецепторов андрогенов, что дает возможность рассмотрения антиандрогенной терапии в лечении определенной категории больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальный гормональный статус опухоли, рецепторы андрогенов, антиандрогенная терапия

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-30-35

The local hormonal environment of tumor and perifocal zone in patients with breast cancer: data and prospects of their application

Yu.S. Shatova, E.M. Frantsiyants, I.A. Novikova, L.N. Vashchenko, V.A. Bandovkina, M.I. Vereskunova, A.N. Khugaeva, V.V. Tokmakov
Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don, Russia

The expression of androgen receptors is maximal in the luminal subtypes of breast cancer (BC) and increases with patient age, except triple-negative cancer cases. In reproductive age and perimenopause, the local hormonal environment of breast tumor is characterized by a 1.3–2.0-fold predominance of androgens over estrogens ($p < 0.05$), but in postmenopause it depends on the biological subtype of BC. Only in the reproductive period, local hyperandrogenism is associated with the low expression of androgen receptors. As reproductive function fades away, androgen receptor expression increases and, even in perimenopause, relative hyperandrogenism in the tumor is associated with the high level of their expression. Thus, in addition to the standard immunohistochemical panel, it is also necessary to take into account other determinants of tumor biological behavior and menstrual function in women, in particular the local hormonal status of the tumor in combination with the expression of sex hormones, including androgen receptors, which allows consideration of anti-androgen therapy in treating a certain category of patients with BC.

Key words: breast cancer, local hormonal status of tumor, androgen receptors, anti-androgen therapy

Введение

На сегодняшний момент многочисленные исследования показывают, что опухолевые процессы, локализованные в молочной железе, различаются причинами возникновения злокачественного роста, клиническим течением и прогнозом [1, 2]. Переход к их персонифицированному лечению невозможен без фундаментальных исследований биологических характеристик опухоли. Уже из описания характеристик подтипов рака

молочной железы (РМЖ) видно, насколько большое влияние на возникновение и развитие злокачественной опухоли, а также на способы лечения и прогноз исхода заболевания оказывает насыщенность тканей молочной железы гормонами. Экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) лежит в основе разделения РМЖ на биологические подтипы, однако экспрессия рецепторов андрогенов (РА) не учитывается. При этом гормонотерапия занимает

прочное положение в комплексном лечении данного заболевания. Но если польза антиэстрогенной терапии несомненна, то возможность применения антиандрогенного лечения широко обсуждается на протяжении последних лет [3]. Хотя и много лет назад поднимался вопрос об андрогенной и антиандрогенной терапии [4], надо отметить, что данные литературы по этому вопросу довольно скудны и неоднозначны. Можно сослаться лишь на несколько инициированных клинических исследований в этой области. Так, опубликованы результаты II фазы клинических исследований применения бикалутамида у больных метастатическим РЭ⁻ и ПР⁻, но РА⁺ РМЖ. Показано, что клинического эффекта удалось достичь у 20 % больных [5]. Параллельно изучается возможность применения энзалутамида [6]. При этом в качестве предиктора ответа опухоли на эндокринотерапию при статусе РЭ⁺/РП⁺ предлагается использовать соотношение РА:РЭ, а способность энзалутамида подавлять рост РА⁺ РМЖ доказана *in vitro* [7]. Помимо этого, есть положительные результаты рандомизированного исследования II фазы по применению абиратерона ацетата у больных РЭ⁺ РМЖ в постменопаузе [8]. Хотя основное внимание уделяется возможности применения антиандрогенной терапии в качестве таргетной у больных трижды негативным РМЖ (ТН-РМЖ) [9, 10]. В настоящий момент проводится исследование II фазы применения бикалутамида у больных метастатическим ТН-РМЖ, начавшееся в январе 2015 г. (NCT 02348281) [11]. Также изучается возможность использования дутастерида [12]. Несомненно, если речь идет о гормонотерапии,

необходимо учитывать и состояние менструальной функции пациентки. Принимая во внимание гормонозависимую природу РМЖ, резонно полагать, что изменение гормонального статуса может модифицировать не только риск формирования РМЖ, но и характер прогрессии. Поэтому **целью** нашего **исследования** было изучение локального гормонального фона опухоли, перифокальной зоны, а также гормонального рецепторного статуса у больных с различными биологическими подтипами РМЖ и репродуктивным статусом.

Материалы и методы

Все пациентки до начала обследования дали письменное согласие на использование их персональных данных и биологического материала в научно-исследовательских целях. Репродуктивный период женщин определяли согласно менструальному статусу. К группе репродуктивного периода относили пациенток с сохраненным менструальным циклом в возрасте до 45 лет, к группе перименопаузы – женщин с сохраненным менструальным циклом старше 45 лет (пременопауза) и с отсутствием менструаций менее 2 лет, к группе постменопаузы – пациенток, у которых менструации отсутствовали более 2 лет [13]. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ осуществляли на основании рекомендаций Панели экспертов St. Gallen (2013) (рис. 1).

Учитывая, что неоднородность люминального В РМЖ определяется не только HER-2/neu-статусом, но и другими немаловажными параметрами, такими как, например, индекс пролиферативной

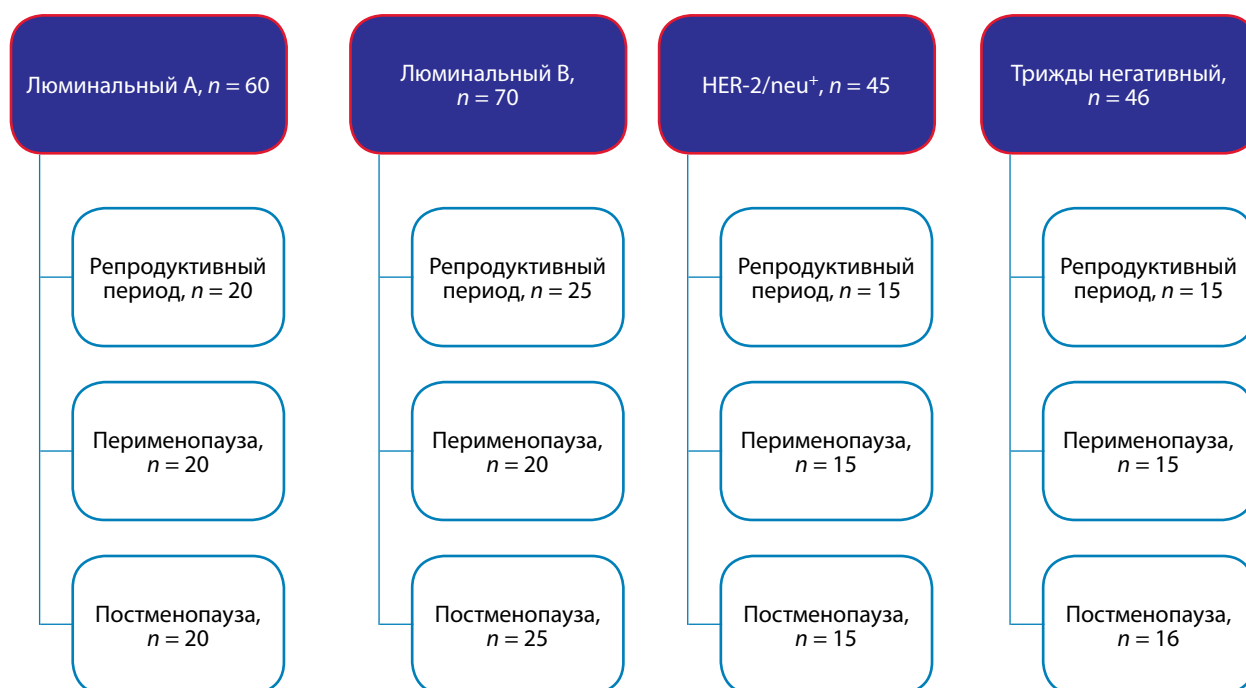


Рис. 1. Распределение пациенток по подтипам рака молочной железы

Панель антител, использованных для иммуногистохимического анализа

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для «демаскировки» антигенов
Рецепторы прогестерона	PgR636, RTU, мышинные	Dako		
Рецепторы эстрогенов	1D5, RTU, мышинные	Dako		
c-erbB-2	Поликлональные	Dako	1:500	
Ki-67	MIB-1, RTU, мышинные	Dako		
Рецепторы андрогенов	AR 441	Dako	1:100	10 мМ Трис, 1 мМ этилендиаминтетра-ацетат (pH 9,0)

активности опухоли, а критерии его оценки постоянно пересматриваются, в данной работе мы решили рассматривать данный подтип в целом, не разделяя его на HER-2/neu⁺ и HER-2/neu⁻ варианты [14, 15]. Для исследования были отобраны 220 больных с различными биологическими подтипами РМЖ и репродуктивным статусом. До забора материала пациентки не получали специфического лечения. Возраст больных в постменопаузе составлял 65–70 лет, в перименопаузе – 49–50 лет, пациенток репродуктивной группы – 40 лет. Все исследования у больных репродуктивной группы проводили во 2-й фазе менструального цикла. В качестве интактной использовали ткань молочной железы 16 пациенток, полученную во время операций по поводу редукции молочных желез. Уровни эстрадиола (Е2), эстрона (Е1), тестостерона (Т), прогестерона, пролактина, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), метаболитов эстрогенов (2-гидроксиэстрона (2ОНЕ) и 16 α -гидроксиэстрона (16ОНЕ)) определяли в 10 % цитозольных фракциях тканей молочной железы, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, стандартными методами иммуноферментного анализа (наборы ХЕМА, «Биохиммак», «Алкор Био», Россия; DBC, Канада). Стандартной морфологической и иммуногистохимической оценке подвергали операционный или биопсийный материал всех больных. Используемые в работе первичные антитела и их разведения приведены в таблице.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании люминальный А РМЖ у пациенток репродуктивной группы характеризовался сниженным содержанием Е2 как в опухоли (в 2,2 раза), так и в перифокальной зоне (в 1,9 раза) на фоне повышенных в 2,2 раза концентраций Е1 в опухоли. При этом сниженный в 1,3 раза уровень Т и в опухоли, и в перифокальной зоне, а также прогестерона в 2,4 и в 2,7 раза соответственно может свидетельствовать не только о конверсии Е2 в Е1, но и о локальном

синтезе эстрогенов опухолевой тканью. В данной группе больных метаболизм эстрогенов изменен в сторону увеличения образования 16ОНЕ на фоне сниженного 2ОНЕ (соотношение 2ОНЕ/16ОНЕ $0,72 \pm 0,02$ в опухоли и $0,51 \pm 0,015$ в перифокальной зоне). Разбалансировка эстроген-андрогенового статуса в молочной железе в сторону превалирования андрогенов вызывала также нарушение связывания рецептора СССГ. Коэффициент соотношения (Е1 + Е2)/Т у больных репродуктивной группы был в 1,3–2,0 раза ниже, чем в интактной ткани. В группе перименопаузы в случае люминального А РМЖ усиление локального синтеза эстрогенов происходило только в опухолевой ткани, а перифокальная зона не затрагивалась. При этом метаболизм эстрогенов оказался измененным, но не усиленным, так как наряду с повышением уровня 16ОНЕ было отмечено снижение 2ОНЕ: 2ОНЕ/16ОНЕ $0,45 \pm 0,02$ в опухоли и $1,1 \pm 0,09$ в перифокальной зоне. Отношение суммы эстрогенов к тестостерону было ниже показателей интактной ткани в 2 раза и демонстрировало преобладание андрогенов. Подобное соотношение эстрогенов и андрогенов было обнаружено в тканях ТН-РМЖ у пациенток в постменопаузе. У больных люминальным А РМЖ в постменопаузе локально в тканях была установлена гиперэстрогения как за счет повышения уровня Е2 в 1,9 раза в опухоли и в 1,7 раза в перифокальной зоне, так и за счет увеличения Е1 в 1,6 раза в опухоли и в 1,8 раза в перифокальной зоне. Вероятно, образование эстрогенов происходило непосредственно в тканях молочной железы, так как одновременно было выявлено снижение концентрации предшественников эстрогенов: Т – в 1,5 раза в опухоли и в перифокальной зоне и прогестерона – в 3,0 и 2,7 раза соответственно. При расчете (Е2 + Е1)/Т в опухолевой ткани и перифокальной зоне отмечена гиперэстрогения – повышение в 2,0–2,5 раза по сравнению с показателями в интактной молочной железе. Таким образом, люминальный А РМЖ у больных в репродуктивном возрасте и в перименопаузе обладал «измененным» гормональным фоном, отличающимся от такового

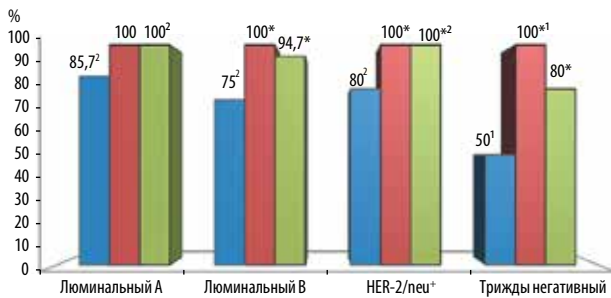


Рис. 2. Экспрессия рецепторов андрогенов в опухолях больных раком молочной железы различных биологических подтипов с разным репродуктивным статусом. Различия достоверны ($p < 0,05$) в отношении: *репродуктивной группы; ¹группы постменопаузы; ²трижды негативного рака

у пациенток в постменопаузе относительной гиперандрогенизацией, и был аналогичен ТН-РМЖ в постменопаузе. По всей вероятности, данный подтип, развивающийся на фоне сохранной или относительно сохранной функции яичников, нельзя однозначно отнести к «благоприятному». Кроме того, в 100 % случаев отмечено положительное окрашивание ядер опухолевых клеток к РА, в среднем $7,0 \pm 1,7$ % (разброс от 3 до 10 % ядер) (рис. 2). Таким образом, характер экспрессии рецепторов половых гормонов при люминальном А РМЖ носит однонаправленный характер.

У больных люминальным В РМЖ, так же как и при люминальном А, в постменопаузе выявлена абсолютная и относительная гиперэстрогения в тканях молочной железы. Но в опухоли люминального В подтипа уровень Е1 более чем в 2 раза превышал таковой в опухоли люминального А подтипа. Соответственно отмечено и снижение соотношения Е2/Е1 в 2,5 раза. В остальных случаях опухолевая ткань и окружающая ее зона хотя и отличались повышенным уровнем Е1, но при рассмотрении отношения $(Е2 + Е1)/Т$ демонстрировали превалирование андрогенов. В опухолях больных репродуктивной группы при люминальном В РМЖ отмечена меньшая частота положительного окрашивания ядер опухолевых клеток к РА (см. рис. 2). Можно предположить, что по мере угасания репродуктивной и менструальной функций происходит снижение экспрессии РЭ и РП, а экспрессия РА возрастает. Это, в свою очередь, может быть связано с особенностями стероидогенеза у больных РМЖ в постменопаузе.

Логично предположить, что гормональный фон опухоли и ее перифокальной зоны у больных при отсутствии экспрессии к половым гормонам будет отличаться от люминальных раков. И действительно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что в постменопаузе только при HER-2/neu⁺ РМЖ в опухолевой ткани уровень Е2 и Е1 был повышен в 1,6 и 3,0 раза соответственно по сравнению с показателями

в интактной молочной железе на фоне снижения его в перифокальной зоне в 3,2 и 2,0 раза соответственно. Таким образом, у больных в постменопаузе при HER-2/neu⁺ РМЖ отмечается обеднение гормонами перифокальной зоны с концентрацией их в опухоли. В данном случае, с учетом отсутствия в опухолевой ткани РЭ и РП, этот факт является удивительным, тем более что есть вероятность того, что увеличение насыщенности опухоли эстрогенами происходило не за счет непосредственного, локального синтеза гормонов опухолью, а за счет «перекачки» их из перифокальной зоны. При этом не приходится говорить о повышенном метаболизме эстрогенов перифокальной зоны, так как уровень 2ОНЕ снижался в 2,5 раза, а 16ОНЕ — не изменялся. Уровень Т у больных в постменопаузе в отличие от люминальных подтипов в опухоли был в норме, а в перифокальной зоне снижен в 1,7 раза. В результате коэффициент соотношения $(Е2 + Е1)/Т$ в опухолевой ткани HER-2/neu⁺ РМЖ был в 1,5 раза повышен, а в перифокальной зоне в 2 раза снижен по сравнению с показателями в интактной молочной железе. Перифокальная зона HER-2/neu⁺ РМЖ была существенно обеднена прогестероном — в 3,7 раза на фоне снижения и в опухоли, но не столь значительного — в 2,9 раза. Только в случае HER-2/neu⁺ РМЖ в постменопаузе уровень СССГ в опухоли превышал нормальные величины в 1,3 раза. Пролактин также концентрировался только в опухоли, превышая в 2,5 раза показатели интактной молочной железы, на фоне неизмененного содержания в перифокальной зоне. У больных HER-2/neu⁺ РМЖ в перименопаузе и в репродуктивном возрасте нарушения мало отличались от других биотипов и захватывали не только опухолевую ткань, но и перифокальную зону, нося однонаправленный характер. При HER-2/neu⁺ РМЖ также в большинстве (93,3 %) случаев были экспрессированы РА, демонстрируя позитивное окрашивание при среднем содержании положительно окрашенных ядер опухолевых клеток $31,7 \pm 10,9$ % (разброс от 10 до 45 %; отличия показателей достоверны по отношению к люминальному А подтипу; $p \leq 0,05$), а общая тенденция к увеличению экспрессии РА с возрастом сохранялась (см. рис. 2). Такой относительно высокий уровень экспрессии РА в опухолях при HER-2/neu⁺ РМЖ объясняется не наличием РП и РЭ, которые не присущи данному биотипу, а, по-видимому, особенностями гормонального гомеостаза этих опухолей.

Несмотря на общие черты нелюминальных подтипов, ТН-РМЖ характеризовался своеобразной картиной локального гормонального статуса опухоли и перифокальной зоны, отличной от HER-2/neu⁺ РМЖ. В случае ТН-РМЖ в постменопаузе баланс эстрогенов и андрогенов в тканях молочной железы, несмотря на повышенные концентрации Е1, был нарушен в сторону преобладания андрогенов, соотношение

(E2 + E1)/Т было в 2 раза ниже показателей в интактной ткани. В данном случае в постменопаузе уровень E2 оказался сниженным в 2 раза как в опухоли, так и в перифокальной зоне, а концентрация E1, напротив, была повышена в 1,6 раза. Можно предположить, что превалирование E1 происходило не столько за счет синтеза из Т, локальная концентрация которого в тканях не изменялась, сколько за счет обратного превращения из E2. Причем высокие концентрации E1 практически не расходовались в опухоли и перифокальной зоне при ТН-РМЖ, так как метаболизм эстрогенов не увеличивался, а только качественно изменялся — за счет снижения 2ОНЕ в 1,5 раза и повышения 16ОНЕ в 1,4 раза в опухоли и в 1,3 раза в перифокальной зоне (минимального среди всех рассматриваемых биотипов РМЖ). При этом отсутствие различий эстрогенного метаболизма в опухоли и перифокальной зоне у больных ТН-РМЖ в репродуктивном возрасте и в перименопаузе может свидетельствовать об исчезновении метаболических границ и более агрессивном течении заболевания. По нашим данным, ТН-РМЖ — единственный биотип, при котором уровень экспрессии РА в опухоли в постменопаузе достоверно ниже, чем в перименопаузе (см. рис. 2).

Выводы

- Экспрессия РА максимальна при люминальных подтипах РМЖ: 100 % при люминальном А и 90,09 % при люминальном В и увеличивается с возрастом при всех подтипах, кроме ТН-РМЖ.
- У больных в репродуктивном возрасте и в перименопаузе вне зависимости от биотипа локальный гормональный фон опухоли молочной

железы характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами (в 1,3–2,0 раза; $p < 0,05$). У пациенток в постменопаузе эстрогеново-андрогеновое равновесие зависит от биологического подтипа РМЖ: в случае HER-2/neu⁺ и люминальных подтипов в тканях превалировали эстрогены (в 1,5–2,5 раза), а в случае ТН-РМЖ — андрогены (в 2 раза; $p < 0,05$).

• Только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения вне зависимости от биологического подтипа опухоли сочеталась с низким уровнем экспрессии РА. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии РА возрастал, и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочеталась с высокой их экспрессией.

Заключение

На наш взгляд, полученные данные показывают, что на сегодняшний день подход к лечению РМЖ нельзя рассматривать только с позиции биологического подтипа, определенного по стандартной иммуногистохимической панели. Необходимо учитывать и другие факторы, определяющие биологическое поведение опухоли, в сочетании с состоянием менструальной функции женщины. Наиболее перспективным, на наш взгляд, является учет локального гормонального статуса опухоли в сочетании с уровнем экспрессии половых гормонов, в том числе РА. Это, в свою очередь, заставляет задуматься о возможности рассмотрения антиандрогенной терапии в лечении определенной категории больных РМЖ. Особенно перспективным это выглядит для ТН-РМЖ, так как поиск мишеней для воздействия при данном подтипе является более чем актуальным [16, 17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2): 49–54. [Semiglazov V.F. Breast cancer: multidisciplinary approach to the treatment. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(2):49–54. (In Russ.)].
2. Шатова Ю.С. Клинико-эпидемиологические и гормонально-метаболические закономерности развития рака молочной железы у женщин в различные репродуктивные периоды жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2015. 45 с. [Shatova Yu.S. Clinical and epidemiological and hormone and metabolic laws of development of the breast cancer at women in different reproductive life periods. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Rostov-on-Don, 2015. 45 p. (In Russ.)].
3. Garay J.P., Park B.H. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. Am J Cancer Res 2012;2(4):434–45. PMID: 22860233.
4. Adair F.E., Herrmann J.B. The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. Ann Surg 1946;123(6):1023–35. PMID: 20987951.
5. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2013;19(19):5505–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. PMID: 23965901.
6. Schwartzberg L.S., Yardley D.A., Elias A.D. et al. Enzalutamide plus exemestane: a pilot study to assess safety, pharmacokinetics, and effects on circulating estrogens in women with advanced hormone-positive breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2014;32(suppl):abstract 545.
7. Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. Breast Cancer Res 2014;16(1):R7. DOI: 10.1186/bcr3599. PMID: 24451109.
8. O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E. et al. Randomized phase 2 study of abiraterone acetate with or without exemestane in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2014;32(suppl):abstract 519.
9. Anestis A., Karamouzis M.V., Dalagiorgou G., Papavassiliou A.G. Is androgen receptor targeting an emerging treatment strategy for triple negative breast cancer? Cancer Treat Rev 2015;41(6):547–53.

DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.009.
PMID: 25944485.

10. Lehmann B.D., Bauer J.A., Schafer J. M. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):406. DOI: 10.1186/s13058-014-0406-x. PMID: 25103565.

11. Stage 1 results from MDV3100-11: a 2-stage study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor. In: Advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) 37th annual San Antonio breast cancer symposium, 2014.

12. von Wahlde M.K., Hülsewig C., Ruckert C. et al. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1 α -/VEGF-signaling. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):160–4. DOI: 10.3109/09513590.2014.971235. PMID: 25356777.

13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб.: Сотис, 1995. С. 221. [Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-operative gynecology. Saint Petersburg: Sotis, 1995. P. 221. (In Russ.)].

14. Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С. и др. Гетерогенность люминального рака молочной железы у женщин с различным репродуктивным статусом. *Российский онкологический журнал* 2014;6(9):14–7. [Kit O.I., Shatova Yu.S., Todorov S.S. et al. Heterogeneity of the luminal breast cancer at women with different reproductive status. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncological Journal* 2014;6(9):14–7. (In Russ.)].

15. Лазукин А.В. Фактор прогноза Ki-67 как показатель прогноза при раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2014;13(2):29–34. [Lazukin A.V. Ki-67 forecast factor as forecast index at the breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2014;13(2):29–34. (In Russ.)].

16. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., Палтуев Р.М.,

Манихас Г.М. Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(2):26–34.

[Manikhas A.G., Babeshkin R.N., Paltuev R.M., Manikhas G.M. Place of non-adjuvant chemical therapy of the triple negative breast cancer in Saint-Petersburg City Clinical Oncologic Dispensary. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;12(2):26–34. (In Russ.)].

17. Демидов С.М., Демидов Д.А., Зафировва М.А. Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(2):22–5.

[Demidov S.M., Demidov D.A., Zafirova M.A. Remote results of the complete clinical and pathomorphological regression at the breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;12(2):22–5. (In Russ.)].