

# Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы)

Ю.С. Круминь<sup>1</sup>, В.А. Хайленко<sup>1, 2</sup>, Н.А. Козлов<sup>2</sup>, Г.Ю. Черемис<sup>2</sup>, А.В. Петровский<sup>2, 3</sup>, Д.В. Хайленко<sup>1, 2</sup>,  
Е.В. Артамонова<sup>2</sup>, Е.И. Коваленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

**Контакты:** Юлия Сергеевна Круминь [krumin.iulia@yandex.ru](mailto:krumin.iulia@yandex.ru)

В статье проанализированы данные мировой литературы за период с 2005 по 2020 г., посвященные оценке взаимосвязи изменчивости иммуногистохимической экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, белка HER2/neu и индекса Ki-67 в инвазивном раке молочной железы с течением заболевания и ответом на проводимое лекарственное лечение.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, Ki-67, HER2/neu, суррогатные подтипы

**Для цитирования:** Круминь Ю.С., Хайленко В.А., Козлов Н.А. и др. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):41–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45



## Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review)

Yu.S. Krumin<sup>1</sup>, V.A. Khaylenko<sup>1, 2</sup>, N.A. Kozlov<sup>2</sup>, G.Yu. Cheremis<sup>2</sup>, A.V. Petrovsky<sup>2, 3</sup>, D.V. Khaylenko<sup>1, 2</sup>,  
E.V. Artamonova<sup>2</sup>, E.I. Kovalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St.,  
Moscow 119991, Russia

The article analyzes data from the world literature for the period from 2005 to 2020 on the relationship between the variability of immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors, HER2/neu protein and the index of proliferative activity in invasive breast cancer with the course of the disease and the response to medication.

**Key words:** breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67, HER2/neu, surrogate subtypes

**For citation:** Krumin Yu.S., Khaylenko V.A., Kozlov N.A. et al. Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):41–5. (In Russ.).

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женского населения. Распространенность этой патологии варьирует в разных странах, занимая весомую долю в общей структуре злокачественных новообразований.

Ежегодно регистрируется свыше 1,2 млн новых случаев заболевания РМЖ у женщин в мире. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и совершенствовании методов лечения, смертность от РМЖ все еще остается высокой и составляет 11,6 % в структуре мировой смертности от всех злокачественных опухолей [1].

Для РМЖ, как и для большинства злокачественных новообразований, характерна генетическая неоднородность опухоли (внутриопухолевая гетерогенность), лежащая в основе различной способности отдельных групп опухолевых клеток (опухолевых субклонов) к инвазии, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости. Известно, что лекарственная чувствительность и устойчивость РМЖ возникают в результате избирательной восприимчивости клеток опухоли к химио- и гормональному лечению вследствие высокого внутриопухолевого разнообразия.

На протяжении последних 15 лет оценка течения и прогноза заболевания, а также выбор схемы лекарственного лечения РМЖ основываются на биологическом (генетическом) типировании опухоли. Однако ввиду высокой стоимости генетического тестирования в практической онкологии типирование РМЖ было заменено на суррогатную (иммуногистохимическую) модель [2].

Несмотря на то, что широкое внедрение иммуногистохимического типирования РМЖ значительно повысило точность выбора и эффективность лекарственной терапии, а также показатели выживаемости, данное заболевание все еще является лидирующей онкологической патологией.

Суррогатное типирование РМЖ на протяжении длительного периода проводилось однократно на материале трепанобиопсии, однако в последние несколько лет все чаще в клинической практике стало встречаться повторное определение суррогатного подтипа первичной опухоли уже и на операционном материале. Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменных молекулярно-биологических параметрах РМЖ на протяжении всего периода течения заболевания, результаты многочисленных исследований говорят об обратном.

Показано, что в отсутствие неоадьювантного лечения частота расхождения уровней экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptors, ER), рецепторов прогестерона (progesterone receptors, PR) и HER2/neu в РМЖ при парном сравнении трепанобиопсии и операционного материала довольно мала, составляя 1,8; 15,0 и 1,2 % соответственно [3, 4]. Однако сравнительный анализ парных случаев «трепанобиопсия — операция» у 526 больных РМЖ без неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и 190 больных после НАХТ, проведенный S. Robertson и соавт., показал расхождение HER2-статуса опухоли у 24,6 % пациенток в группе без НАХТ и 23,3 % пациенток в группе с НАХТ. У 37,8 % больных в группе без НАХТ при повторном тестировании операционного материала была отмечена конверсия люминального А подтипа опухоли в люминальный В [5].

Похожие результаты конверсии люминального А подтипа в люминальный В или HER2-амплифицированный подтип при повторном тестировании опухоли были выявлены и другими исследователями в 14 и 55 % случаев соответственно [6].

Принимая во внимание тот факт, что иммуногистохимическое исследование является методикой суррогатного типирования РМЖ, особый интерес представляет анализ соответствия профиля экспрессии генов в метастатических и рецидивных очагах по сравнению с первичной опухолью.

Исследования последних лет показали высокий уровень дискордантности между первичной опухолью и метастатическим очагом (25–30 % случаев), не в последнюю очередь связанной с клональной экспансией клеток РМЖ с наиболее выраженным метастатическим потенциалом [7]. По данным различных авторов, частота конверсии ER-положительной первичной опухоли в ER-отрицательный метастаз РМЖ достигает 12–29 % случаев, а частота конверсии ER-отрицательного первичного РМЖ в ER-положительный метастаз — 8–33 % [8, 9].

Стоит отметить, что определение уровня экспрессии ER и PR в опухолевом очаге прежде всего касается оценки прогноза заболевания и назначения лекарственной терапии.

Несмотря на общепризнанную роль уровня экспрессии ER в опухоли как предиктора лекарственного ответа, тестирование экспрессии уровня PR в инвазивном раке остается не менее важным [10]. Известно, что низкий (<20 %) или отрицательный PR-статус опухоли ассоциирован с менее благоприятным прогнозом заболевания [10, 11]. Кроме того, среди всех случаев ER-положительного РМЖ особняком стоит малочисленная группа опухолей (2–3 % случаев) с низким уровнем экспрессии ER — в пределах 1–10 %, вызывающая немалые трудности при лечении подобных новообразований ввиду недостаточности данных о клинической эффективности гормональной терапии [11–13].

Другим важным фактом необходимо отметить, что частота конверсии HER2-отрицательной первичной опухоли в HER2-положительную при локальном рецидиве составила 13,3 %, а частота конверсии HER2-отрицательного статуса первичной опухоли в HER2-положительный в отдаленных метастазах — 17,1 % (Santinelli, 2008); частота конверсии HER2-положительного статуса первичной опухоли в HER2-отрицательный статус в метастазах равнялась 4,9–23,6 %, а частота обратной конверсии составила 9,8–13,3 % случаев [14, 15].

В 2017 г. E. Lower и соавт. проанализировали различия показателей рецепторного статуса между первичными и рецидивными очагами РМЖ [16]. Примечательно, что различия в рецепторном статусе между первичным очагом и первым рецидивом РМЖ составляли по статусу ER 15,8 %, по статусу PR — 33,7 %, по статусу HER2 — 14,3 %, тогда как при повторном прогрессировании вторая рецидивная опухоль была дискордантна по отношению к первичной карциноме уже в 28 % случаев (экспрессия ER), 41 % (экспрессия

PR) и 20 % (экспрессия HER2). Учитывая вышеизложенные данные, важно отметить, что биологический подтип опухоли меняется не только при первом рецидиве, но и при последующем прогрессировании заболевания, при этом формируется наиболее устойчивый к лекарственному лечению клон клеток, что не может не влиять на выживаемость больных РМЖ, это подтверждено рядом исследований [17].

В 2017 г. G. Erdem и соавт. был проведен иммуногистохимический анализ биопсий рецидивов РМЖ у 549 пациенток [17, 18]. Учитывая высокий уровень дискордантности между первичной и рецидивной опухолью по экспрессии ER, PR и HER2 (27,2; 38,6 и 14,4 % соответственно), следует обратить внимание на то, что утрата гормонположительного статуса в рецидивном очаге приводила к ухудшению показателей выживаемости.

В противоположность этому выявление гормонположительного рецидива при первичной гормонотрицательной карциноме увеличивало не только пострецидивную выживаемость (с 31 до 56 мес), но и общую выживаемость (с 57 до 119 мес;  $p = 0,0001$ ). Аналогичные данные были представлены при анализе экспрессии HER2: утрата HER2-положительного статуса рецидивной опухолью приводила к сокращению выживаемости после развития рецидива (с 60 до 26 мес) и общей выживаемости (с 111 до 60 мес;  $p = 0,009$ ) [17, 18].

В целом, в ходе ретро- и проспективных исследований на протяжении последних десятилетий было показано, что диапазон частоты расхождения ER-, PR- и HER2-статуса первичной опухоли и метастатического очага РМЖ составляет 3,2–54,0; 14,3–43,0 и 0–33 % соответственно [19–22].

В 2017 г. J.M. Sejalvo и соавт. в своем исследовании 123 парных случаев «опухоль – метастаз» обнаружили значимые различия в группах люминального А (39 и 26 %) и HER2-положительного (11,4 % и 22 %) РМЖ. Так, в 40,4 и 14,9 % случаев люминального А рака профиль экспрессии генов в метастазах изменился настолько, что стал соответствовать люминальному В и HER2-положительному подтипам соответственно. Авторам не удалось обнаружить достоверных различий в выживаемости больных после конверсии генетического подтипа, однако была выявлена корреляция между более агрессивным течением заболевания и более длительным безрецидивным периодом [23].

Известно, что клиническая эффективность лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях молочных желез (частота полных и частичных регрессий) находится в пределах 50–70 %, однако лечебный патоморфоз сильно различается в группах РМЖ разных суррогатных подтипов [24–26].

Так, полная морфологическая регрессия встречается в 31,1 % случаев трижды негативного РМЖ, в 28,5 % случаев HER2-положительного РМЖ (для фенотипа HER2+/ER+/PR± она равна 18,7 %, а для фенотипа

HER2+/ER–/PR– составляет 38,9 %) и только в 8,2–8,7 % случаев карцином люминальных А и В подтипов без амплификации HER2 [25]. В результате исследований A.E. Ring и соавт., а также V. Guarneri и соавт. было показано, что ER-отрицательные опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем ER-положительные [27, 28]. Следует отметить, что представленные в мировой литературе данные стали причиной изменения схемы системной терапии больных РМЖ.

Однако что касается индекса пролиферации (Ki-67) инвазивного РМЖ, то данный параметр играет двоякую роль в прогнозировании ответа опухоли на лекарственное лечение. В первую очередь это маркер ответа опухоли на неоадьювантную терапию, демонстрирующий связь с частотой и выраженностью лечебного патоморфоза опухоли. В частности, перед началом системного лечения для люминального А подтипа РМЖ низкий индекс пролиферации ассоциирован с благоприятным прогнозом, тогда как для люминального В или нелюминальных подтипов РМЖ высокая пролиферативная активность перед началом НАХТ напрямую коррелирует с частотой выявления полного патоморфоза и лучшей выживаемостью [29, 30]. Исключением из нелюминальной группы служит тройной негативный РМЖ, с одной стороны, демонстрирующий при высоком индексе Ki-67 высокую частоту полного патоморфоза, с другой – парадоксально низкую выживаемость [31]. По мнению экспертов, менее ясным остается второй аспект прогностической ценности и связи с выживаемостью индекса Ki-67 после неоадьювантной терапии, когда он выступает в качестве фармакодинамического маркера [32].

Стоит отметить, что терапевтическое воздействие выступает в роли не только уничтожающего фактора чувствительных опухолевых субклонов, но и направляющего фактора эволюции опухоли, выполняя функцию селективного отбора для наиболее агрессивных химиорезистентных клеток. Результатом проведенных в последние годы исследований явилось изменение в 2018 г. рекомендаций ASCO/CAP по интерпретации результатов тестирования HER2-статуса РМЖ при наличии синхронных метастазов в регионарных лимфатических узлах, рецидивных очагах и метастазах отдаленных метастазах, а также остаточной опухоли после проведенного неоадьювантного лекарственного лечения [33, 34].

Исследования показывают, что проведение НАХТ значительно меняет уровень экспрессии ER в остаточной или метастатической опухоли у каждой 3-й (34,3 %) пациентки, а уровень экспрессии HER2 – у каждой 7-й (14,5 %) пациентки [10].

Учитывая вышеизложенное, следует заметить, что актуальность гистологической верификации опухолевого очага при прогрессировании РМЖ не вызывает сомнений, поскольку позволяет не только

подтвердить сам факт прогрессирования заболевания, но и выполнить повторное иммуногистохимическое типирование для определения суррогатного подтипа рецидивной или метастатической опухоли для использования наиболее эффективных режимов лекарственной терапии. Немногочисленные проспективные исследования показали, что изменение рецепторного статуса метастазов РМЖ привело к изменению схемы системной терапии у 15,9–18,8 % больных, в том числе к отмене трастузумаба при отрицательной конверсии HER2-статуса опухоли в метастазе [35].

Необходимо учитывать, что неоднородность клеточного состава и значительное клональное разнообразие в пределах одного опухолевого очага существенно осложняют терапию злокачественных новообразований.

Высокая гетерогенность опухолевого микроокружения, безусловно, препятствует успешной доставке лекарственных препаратов, а изначально присутствующие различные популяции опухолевых клеток

обладают индивидуальной чувствительностью к системной терапии.

В российской популяции отсутствуют данные о дискордантности между первичной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами, локальными рецидивами, а также не проводились исследования эффективности лекарственного лечения у больных РМЖ в зависимости от внутриопухолевой молекулярной гетерогенности, проявляющейся в том числе и в различном рецепторном статусе клеток.

Все вышесказанное указывает на необходимость анализа изменений молекулярно-биологических характеристик в рецидивных и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения у больных РМЖ с использованием суррогатных биомаркеров, что, с одной стороны, позволит оптимизировать, а с другой – индивидуализировать терапию, способствуя успешному лечению и повышению выживаемости пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en>.
2. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093.
3. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286–98. DOI: 10.1038/nrg2005.
4. Zellmer V.R., Zhang S. Evolving concepts of tumor heterogeneity. *Cell Biosci* 2014;5(69):1–8.
5. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
6. Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. et al. Ki-67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(2):363–71. DOI: 10.1007/s10549-016-3817-9.
7. Navin N.E., Hicks J. Tracing the tumor lineage. *Mol Oncol* 2011;4(3):267–83.
8. Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2008;24(7):1037–44.
9. Lower E.E., Glass E., Blau R. et al. HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:301–6. DOI: 10.1007/s10549-008-9931-6.
10. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020. DOI: 10.5858/arpa.2019-0904-SA.
11. Colomer R., Aranda-López I., Albanell J. et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* 2018;20(7):815–26. DOI: 10.1007/s12094-017-1800-5.
12. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533–46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
13. Balic M., Thomssen C., Würstlein R. et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 2019;14(2):103–10.
14. Guarneri V., Piacentini F., Ficarra G. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;20:1193–8.
15. Lower E.E., Glass E., Blau R., Harman S. HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):301–6.
16. Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:515–20. DOI: 10.2147/BCTT.S137709.
17. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии* 2018;(6):62–7. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. The role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Arkhiv patologii* = *Archive of Pathology* 2018;(6):62–7. (In Russ.)].
18. Erdem G.U., Altundag K., Ozdemir N.Y. et al. Comparative study of receptor discordance between primary and corresponding metastatic lesions in breast cancer. *J BUON* 2017;22(2):365–76.
19. Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A. et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(1):65–70.
20. Li F.Y., Wu S.G., Zhou J. et al. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2014;9(2):87264.
21. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis



- of patients with luminal B breast cancer. *Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
22. Amir E., Miller N., Geddie W. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:587–92. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5232.
  23. Cejalvo J.M., Martinez de Dueñas E., Galván P. et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(9):2213–21.
  24. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G. et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3342–54. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.023.
  25. Yang Y., Im S., Keam B. et al. Prognostic impact of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer patients: breast cancer subtype analyses. *BMC Cancer* 2016;16(515):1–10. DOI: 10.1186/s12885-016-2500-1.
  26. Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1037–44.
  27. Ring A.E., Smith I.E., Ashley S. et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(12):2012–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602235.
  28. Tökés T., Tökés A.M., Szentmártoni G. et al. Prognostic and clinicopathological correlations of cell cycle marker expressions before and after the primary systemic therapy of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2019;26(3):1499–510. DOI: 10.1007/s12253-019-00726-w.
  29. Bonacho T., Rodrigues F., Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem* 2020;95(2):71–91.
  30. Zenzola V., Cabezas-Quintario M.A., Arguelles M. et al. Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2018;20(11):1448–54. DOI: 10.1007/s12094-018-1877-5.
  31. Robertson S., Rönnlund C., de Boniface J., Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):795–805. DOI: 10.1007/s10549-018-05119-2.
  32. Denkert C., Wienert S., Poterie A. et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Modern Pathol* 2016;29(10):1155.
  33. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2601–8.
  34. American Society of Clinical Oncology (ASCO): Tumor Marker Tests (2018, June 15). Retrieved October 18, 2018. Available at: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/tumor-marker-tests>.
  35. Amir E., Clemons M., Purdie C.A. et al. Tissue confirmation of disease recurrence in 9 breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):708–14. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.11.006.

**Вклад авторов**

Ю.С. Круминь: написание текста рукописи, сбор и анализ материала;  
В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, В.А. Петровский, Д.В. Хайленко: редактирование текста рукописи;  
Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко: консультация по имеющимся данным по лекарственной терапии, применяемой у больных раком молочной железы.

**Authors' contributions**

Yu.S. Krumin: article writing, collecting and analyzing the material;  
V.A. Khaylenko, N.A. Kozlov, G.Yu. Cheremis, V.A. Petrovskyy, D.V. Khaylenko: article editing;  
E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko: consultation on the available literature data on drug therapy used in breast cancer patients.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.С. Круминь / Yu.S. Krumin: <https://orcid.org/0000-0003-4453-6205>  
Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

**Financing.** The work was performed without external funding.