

## Иммунологическая и молекулярно-генетическая характеристика люминального В фенотипа рака молочной железы. Обзор литературы

Д.А. Рябчиков<sup>1</sup>, И.К. Воротников<sup>1</sup>, К.С. Титов<sup>2, 3</sup>, Н.В. Чхиквадзе<sup>1</sup>, А.В. Красноруцкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Хирургическое отделение № 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

<sup>3</sup>кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Денис Анатольевич Рябчиков dr.denisr@mail.ru

Представлен обзор источников литературы, посвященных люминальному В подтипу рака молочной железы (РМЖ). Данный фенотип встречается в 14–18 % случаев РМЖ и имеет значительно худший прогноз и большую вероятность прогрессирования, чем люминальный А подтип. В обзоре рассмотрены иммунологические и молекулярно-генетические характеристики люминального В фенотипа РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, люминальный В подтип, молекулярно-генетические характеристики

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-32-36

### Immunological and molecular genetic characteristics of luminal B breast cancer: a literature review

D.A. Ryabchikov<sup>1</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>1</sup>, K.S. Titov<sup>2, 3</sup>, N.V. Chkhikvadze<sup>1</sup>, A.V. Krasnorutskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Surgical Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Surgical Oncology for Tumors of the Skin and Soft Tissues, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

<sup>3</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Therapeutic Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This literature review is devoted to luminal B breast cancer (BC). This phenotype accounts for 14–18 % of all BC cases and shows a significantly worse prognosis and higher risk of progression comparing to luminal A subtype. The article describes immunological and molecular genetic characteristics of luminal B breast cancer.

**Key words:** breast cancer, luminal B subtype, molecular genetic characteristics

В структуре онкологической заболеваемости женщин в России рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев РМЖ. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность от него – 20,6 случая на 100 тыс. женщин в год. В 2011 г. в России диагностировано более 54 тыс. случаев этого заболевания. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве и Санкт-Петербурге – 52,3 и 48,1 на 100 тыс. женщин соответственно [1, 2].

РМЖ – гетерогенная группа злокачественных опухолей. В предложенной С.М. Регоу и соавт. молекулярно-генетической классификации [3] одним из определяющих критериев разделения РМЖ на подтипы является наличие в опухолевой ткани рецепторов к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR). В мире 70–80 % всех случаев РМЖ положительны по экспрессии ER

и PR и относятся по молекулярной классификации к люминальным подтипам. Одним из основных компонентов как адьювантного, так и неoadьювантного лечения люминального РМЖ является антиэстрогенная терапия [3, 4].

Люминальный В фенотип РМЖ встречается у 14–18 % пациенток и делится на 2 варианта: HER-2<sup>-</sup> (ER<sup>+</sup> и/или PR<sup>+</sup>, HER-2/neu<sup>-</sup>, Ki-67 высокий) и HER-2<sup>+</sup> (ER<sup>+</sup> и/или PR<sup>+</sup>, любой Ki-67, HER-2 гиперэкспрессирован или амплифицирован) [3]. В данном варианте опухоли имеются следующие кластеры генов: *ESR1*, *CCNB1*, *MKI67* (Ki-67), *MYBL*, *CCNE1*, *ERBB2*, *GRB7*, *HRAS* [5]. К клиническим и прогностическим особенностям люминального В фенотипа РМЖ относятся молодой возраст, низкая дифференцировка и высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, поражение регионарных лимфатических

узлов. Опухоли данного фенотипа имеют значительно худший прогноз и большую вероятность прогрессирования, чем люминальный А РМЖ. Такие опухоли часто нечувствительны к антиэстрогенам и ингибиторам ароматазы, но при этом обладают чувствительностью к трастузумабу [5, 6].

Молекулярно-генетические особенности данного фенотипа — это амплификация онкогена *HER-2* и генов 17q ампликона, повышенная частота амплификаций, в частности 8p11–p12, 8q21–q24, 20q13, и гиперактивация ключевых промоторов клеточного цикла (например, *cyclin E1*) и клеточного роста (например, *TOP2B*) [6, 7]. Люминальный В фенотип РМЖ отличается наибольшим уровнем метилирования генома опухоли среди всех остальных подтипов (специфически метилированные гены *RASSF1*, *GSTP1*, *CH13L2*) [6, 8].

По решению экспертов (St. Gallen, 2011) для химиотерапии люминального В подтипа РМЖ рекомендованы как антрациклины, так и таксаны. Эксперты единогласно поддерживают использование трастузумаба в течение 1 года в качестве стандартного адъювантного лечения больных с *HER-2*<sup>+</sup> РМЖ и большинство готово расширить это лечение для пациенток с категорией pT1b [9]. В выборе гормональной терапии у женщин с данным подтипом в пременопаузе коллегия экспертов считает предпочтительным тамоксифен без исключения функции яичников, хотя и другой вариант не исключен. При непереносимости антиэстрогенов приемлемо исключение функции яичников как основной вариант лечения, а также комбинация ингибиторов ароматазы с исключением функции яичников при сохранной менструальной функции. По отношению к женщинам в менопаузе мнения экспертов разделились: одни были за применение ингибиторов ароматазы, другие — тамоксифена. Что касается длительности назначаемой терапии, по мнению экспертов, она должна составлять 5 лет, и большинство из них считают, что не следует расширять сроки применения даже при наличии метастатически пораженных лимфатических узлов [9, 10]. В последних же рекомендациях (St. Gallen, 2015), адаптированных экспертами Российского общества онкомамологов, появились некоторые изменения. Так, например, по мнению большинства экспертов, пороговое значение Ki-67 между люминальным А подтипом опухоли с более благоприятным прогнозом и люминальным В (*HER-2*<sup>-</sup>) должно составлять от 20 до 29 %, а некоторые эксперты считают, что Ki-67 вообще не должен использоваться. К факторам в пользу адъювантного применения у пременопаузальных пациенток ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в комбинации с препаратами, подавляющими функцию яичников, отнесли: более 4 метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, возраст 35 лет и менее, III степень

злокачественности опухоли [11]. У постменопаузальных пациенток с люминальным В подтипом опухоли с поражением 4 лимфатических узлов и более, III степени злокачественности большая часть экспертов высказалась в пользу ингибиторов ароматазы. Также эксперты одобряют переход с ингибиторов ароматазы на тамоксифен после 2 лет применения. Панель экспертов единогласно считает, что после 5 лет приема тамоксифена у пациенток с регионарными метастазами в лимфатические узлы следует продолжить гормональную терапию до 10 лет независимо от менопаузального статуса. Адъювантную химиотерапию эксперты считают необходимой всем пациенткам с люминальным В подтипом опухоли. Что касается адъювантной анти-*HER-2*-терапии при I стадии, то было принято, что при T1a она не показана, при T1b — больше голосов «за», при T1c — показана [11].

Российские исследователи из Томска изучали взаимосвязь экспрессии *ERα* и полиморфных вариантов экзона 8 гена *ERα* с эффективностью антиэстрогенной терапии тамоксифеном у больных люминальным РМЖ. В исследование были включены 97 пациенток с люминальным РМЖ стадии T1–2N0–1M0, получавших адъювантную терапию тамоксифеном, сроки наблюдения составили от 24 до 130 мес. Отдаленные результаты лечения оценивали по факту прогрессирования заболевания в виде появления отдаленных метастазов. В образцах опухолевой ткани изучали экспрессию *ERα* иммуногистохимическим методом (антитела Dako, клон 1D5, RTU, мышиные). Оценивали показатели степени и интенсивности экспрессии, а также характер распределения *ERα*. Изучали полиморфные варианты экзона 8 гена *ERα* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Авторы пришли к выводу, что характер распределения *ERα* и наличие мутации в экзоне 8 гена *ERα* в ткани опухоли можно рассматривать наряду со стандартными параметрами в качестве дополнительных предсказательных критериев эффективности антиэстрогенной терапии тамоксифеном у пациенток с люминальным В подтипом РМЖ [12].

Очень интересные данные были опубликованы J.Y. Tsang и соавт., которые изучали экспрессию рецептора неврального фактора роста (NGFR) у 602 пациенток с РМЖ. NGFR представляет собой трансмембранный рецептор нейтрофинного семейства и выступает в качестве супрессора либо онкогена. Его роль в патогенезе РМЖ остается противоречивой, что, возможно, связано с неоднородностью подтипов заболевания. Авторы установили, что экспрессия NGFR коррелирует с базально-подобным и люминальным В *HER-2*<sup>+</sup> подтипами РМЖ и соответствующими им маркерами (Ki-67, CK5/6, CK14, p63, c-kit и EGFR). Для люминального В *HER-2*<sup>+</sup> подтипа NGFR является наиболее типичным и специфичным по сравнению с ранее

Взаимосвязь индекса Ki-67 с молекулярными подтипами рака молочной железы\*

Подтип рака молочной железы	Индекс Ki-67				Всего
	Медиана (%)	< 20 %	20–49 %	≥ 50 %	
Люминальный А (%)	17	1037 (59,3 %)	623	89 (5,1 %)	1749 (66,3 %)
Люминальный В (%)	29	72 (27,4 %)	158	33 (12,5 %)	263 (10,0 %)
HER-2 (%)	40	22 (8,1 %)	177	71 (26,2 %)	271 (10,2 %)
Трижды негативный (%)	50	59 (16,6 %)	114	183 (51,4 %)	356 (13,5 %)
Всего (%)	22	1190 (45,1 %)	1072	376	2639

\* $p < 0,0001$ .

известными биологическими маркерами (ER, PR, HER-2 и Ki-67). Обратная корреляция наблюдалась при люминальном А подтипе. Это свидетельствует о том, что экспрессия NGFR может выступать в качестве потенциального биомаркера базально-подобного и люминального В HER-2<sup>+</sup> подтипов РМЖ [13].

И.А. Новикова и соавт. изучали пролиферативные и иммунологические особенности молекулярных подтипов РМЖ. По их данным, среднее содержание анеуплоидных клеток в опухолях люминального А подтипа составило  $8,49 \pm 0,9$  %, а при трижды негативном раке –  $17,6 \pm 3,2$  %. Максимальное содержание анеуплоидных клеток ( $26,5 \pm 2,8$  %) отмечено в опухолях люминального В подтипа, что в 3,1 и 1,5 раза выше, чем в опухолях люминального А и трижды негативного подтипов соответственно ( $p \leq 0,05$ ) [14].

Д.А. Буров и соавт. из РОНЦ им. Н.Н. Блохина также изучали иммунологические особенности РМЖ. Они установили, что подтипы люминального рака достоверно различаются по уровням тумор-инфильтрирующих лимфоцитов и их субпопуляциям. Так, при люминальном А РМЖ уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами были в 5 раз более высокими, чем при люминальном В ( $10,5$  и  $2,2$  % соответственно;  $p = 0,026$ ). Вместе с тем люминальный В подтип характеризовался достоверно более высокой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами –  $81$  и  $70$  % соответственно;  $p = 0,016$  [15].

В последние годы появились публикации, в которых описываются экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) клетками РМЖ [16]. По данным различных авторов, AR встречаются на опухолевых клетках в  $10$ – $90$  % всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER<sup>+</sup> и PR<sup>+</sup> опухолях экспрессия AR широко варьирует – от  $9$  до  $50$  % [17–19] – и чаще хорошо выражена в ER<sup>+</sup> опухолях с апокриновой дифференцировкой [20]. L.A. Niemeier и соавт. в 2012 г. провели тройное проспективное исследование пациенток

с метастатическим РМЖ. AR были обнаружены у  $12$  % больных со статусом ER<sup>+</sup> и PR<sup>+</sup>, причем уровень их экспрессии был более  $10$  % [21]. В исследовании Y.S. Tsang и соавт. (2014) анализировалась экспрессия AR на большой выборке пациенток ( $1144$  случая первичного инвазивного РМЖ). Экспрессия AR была обнаружена в основном в ER<sup>+</sup> опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона, низкой степенью злокачественности и вовлечением в процесс лимфатических узлов [22].

В исследовании 2010 г. I. Castellano и соавт. рассматривали 2 подтипа РМЖ: люминальный В HER<sup>+</sup> и люминальный В HER<sup>-</sup> в зависимости от экспрессии AR. Авторы пришли к выводу, что в группе больных люминальным В HER<sup>+</sup> РМЖ с экспрессией AR прогноз более благоприятный, чем в группе без экспрессии AR, а у пациентов с люминальным В HER<sup>-</sup> подтипом достоверной разницы не было [23]. M.C. Hodgson и соавт. также установили, что при опухолях люминального В подтипа прогноз более благоприятный у больных с экспрессией AR [24].

Японские ученые R. Nishimura и соавт. получили очень интересные данные, анализируя индекс Ki-67 в качестве прогностического маркера. Индекс Ki-67 определяли в  $3652$  случаях первичного РМЖ с  $1987$  по  $2009$  г. и у этих же пациентов в  $2638$  случаях оценивали одновременно ER и PR. Медиана Ki-67 при люминальном А РМЖ составила  $17$  %, в то время как при люминальном В –  $29$  %. Данные приведены в таблице, где индекс Ki-67 сопоставлен с молекулярными подтипами РМЖ [25].

Очень интересная исследовательская работа по изучению люминального В подтипа РМЖ была проведена В. Tran и P.L. Bedard [26]. Они изучили большое количество перспективных факторов прогноза люминального В РМЖ. В исследовании была показана связь между экспрессией инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) и экспрессией ER у больных люминальным РМЖ. Было установлено, что при наличии экспрессии IGF-1R в  $25$  % случаев присутствовала

также экспрессия ER. Этот процент намного больше при люминальном В подтипе рака, чем при люминальным А. Данная закономерность прослеживается в работе М. Ignatiadis и соавт. [27].

Ряд авторов проводят исследования по изучению потенциально перспективных маркеров: Cyclin D1 с амплификацией примерно в 10 % случаев у больных люминальным В РМЖ и онкогена ZNF 703, о результатах которых будет доложено в ближайшее время [28, 29].

Таким образом, на основании полученных данных литературы имеет место повышенный интерес

зарубежных и отечественных онкологов к изучению степени и иммунофенотипа, паратуморальной лимфоидной инфильтрации, а также генетического профиля опухолей и наличия экспрессии AR у больных с люминальным В подтипом РМЖ. Несомненно, весьма перспективным является дальнейшее изучение данных биологических характеристик, которые позволят лучше понять биологические особенности, определить прогностические предикторы и, самое главное, разработать новые подходы к иммунотерапии и гормонотерапии больных с люминальным В РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология 2006;(1):9–15. [Aksel' E.M. Breast malignancies: the state of cancer care, incidence and mortality. Mammologiya = Mammology 2006;(1):9–15. (In Russ.)].
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;21(2 прил. 1). [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2005. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of the N.N. Blokhin RCRC 2010; 21(2 suppl 1). (In Russ.)].
3. 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. PMID: 10963602.
4. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. et al. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. Cancer Res 2008;68(3):826–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2707. PMID: 18245484.
5. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082. PMID: 19436038.
6. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4):203–16. [Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(4):203–16. (In Russ.)].
7. Melchor L., Benítez J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. Carcinogenesis 2008;29(8):1475–82. DOI: 10.1093/carcin/bgn157. PMID: 18596026.
8. Holm K., Hegardt C., Staaf J. et al. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns. Breast Cancer Res 2010;12(3):R36. DOI: 10.1186/bcr2590. PMID: 20565864.
9. Семиглазов В.Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов. Вопросы онкологии 2011;57(5):542–52. [Semiglazov V.F. Treatment strategy for breast cancer based on identification of its biological subtypes. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2011;57(5):542–52. (In Russ.)].
10. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 96 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. Endocrine therapy of early-stage breast cancer. Guideline. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 96 p. (In Russ.)].
11. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные эксперты Российского общества онкомаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(3):43–60. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. General St. Gallen-2015 guidelines for treatment of early-stage breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). Oukhohli zhenskoj reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2015;11(3):43–60. (In Russ.)].
12. Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкина Н.Н., Паталяк С.В. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминальным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2014;(3):39–44. [Slonimskaya E.M., Vtorushin S.V., Babyshkina N.N., Patalyak S.V. Role of morphological and genetic structural characteristics of estrogen receptor alpha in the development of resistance to endocrinotherapy with tamoxifen in patients with luminal breast cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal 2014;(3):39–44. (In Russ.)].
13. Tsang J.Y., Wong K.H., Lai M.W. et al. Nerve growth factor receptor (NGFR): a potential marker for specific molecular subtypes of breast cancer. J Clin Pathol 2013;66(4):291–6. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201027. PMID: 23268325.
14. Новикова И.А., Шатова Ю.С., Златник Е.Ю. и др. Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2014;(11):116–9. [Novikova I.A., Shatova Yu.S., Zlatnik E.Yu. et al. Proliferative and immunological characteristics of different breast cancer biomolecular subtypes. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research 2014;(11):116–9. (In Russ.)].
15. Бурув Д.А., Сельчук В.Ю., Воронников И.К. и др. Клиническое значение экспрессии молекул гистосовместимости (HLA-I, HLA-DR) на клетках рака молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2015;26(4). [Burov D.A., Sel'chuk V.Yu. Clinical significance of major histocompatibility complex molecules expression (HLA-I, HLA-DR) in breast cancer cells. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of the N.N. Blokhin RCRC 2015;26(4). (In Russ.)].
16. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). Вестник ВГМУ 2015;14(5):5–15. [Krylov A.Yu., Krylov Yu.V. Androgens and breast cancer (literature review). Vestnik VGMU = Bulletin of the VSMU 2015;14(5): 5–15. (In Russ.)].
17. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? Med Sci

- Monit 2000;6(2):433–8.  
PMID: 11208351.
18. Liao D.J., Dickson R.B. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80(2):175–89.  
PMID: 11897502.
19. Isola J.J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol* 1993;170(1):31–5.  
DOI: 10.1002/path.1711700106.  
PMID: 8100853.
20. Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S. et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010;23(2):205–12.  
DOI: 10.1038/modpathol.2009.159.  
PMID: 19898421.
21. Gucalp A., Tolaney S.M., Isakoff S.J. et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER–/PR– metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2012; 20(18 suppl).
22. Tsang J.Y., Ni Y.B., Chan S.K. et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2218–28.  
DOI: 10.1245/s10434-014-3629-2.  
PMID: 24639191.
23. Castellano I., Allia E., Accortanzo V. et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):607–17.  
DOI: 10.1007/s10549-010-0761-y.  
PMID: 20127405.
24. Hodgson M.C., Vanostran G., Alghamdi S. et al. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice. *PLoS One* 2013;8(4):e60455.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0060455.  
PMID: 23593223.
25. Nishimura R., Osako T., Okumura Y. et al. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exper Ther Med* 2010;1(5):747–54.  
DOI: 10.3892/etm.2010.133.  
PMID: 22993598.
26. Tran B., Bedard P.L. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):221.  
DOI: 10.1186/bcr2904. PMID: 22217398.
27. Ignatiadis M., Haibe-Keins B., Bedard P. et al. Gene expression module associated with insulin-like growth factor 1 (IGF1) pathway activation predicts poor response to tamoxifen in women with ER+/HER2– early breast cancer (BC). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2009. Abstract 2743.
28. Jeselsohn R., Brown N.E., Arendt L. et al. Cyclin D1 kinase activity is required for the self-renewal of mammary stem and progenitor cells that are targets of MMTV-ErbB2 tumorigenesis. *Cancer Cell* 2010;17(1):65–76.  
DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.024.  
PMID: 20129248.
29. Sircoulomb F., Nicolas N., Ferrari A. et al. ZNF703 gene amplification at 8p12 specifies luminal B breast cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3(3):153–66.  
DOI: 10.1002/emmm.201100121.  
PMID: 21328542.