

benesit? Final results of the randomized dutch Gastric Cancer Group trial. Clin.Oncol. 2004;22:2069-77.

4. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis . World J Gastroenterol. 2014;20(38):13842-62.

5. Marutsuca T, Shimada S, Shimori K. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-Serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrapid Direction sistem for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. Clin. Cancer. 2003;9:678-85.

6. Gannigbam D, Allum WH, Stenning SP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer .N. Engl. Med. 2006;355:11-20.

7. Sugano K. Gastric cancer: pathogenesis, screening, and treatment. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008;18(3):513-22.

8. Miyazono F, Natsugoe S, Nakao S. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery. Ann. Surg. 2001;233:189-94.

9. Fiorika F, Cartei F, Enta M. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. Cancer Treat Rev. 2007;33:729-40.

10. Yixing J, Jaffer A. Multidisciplinary Management of Gastric Cancer. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(6):640-6.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2016



УДК 618.19-006:576.3:57.015.3:159.923:616-074-08

**И.Н. Бондаренко,  
М.Х. Эльхажж,  
К.О. Чебанов \* ,  
А.В. Прохач,  
Ю.Н. Бондаренко**

## **РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ ОПУХОЛИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра онкологии и медрадиологии

(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» ДОС \*

ул. Ближня, 31, Днепропетровск, 49000, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of oncology and medical radiology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC \*

Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: oncology@dsma.dp.ua

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярный подтип, гетерогенность, индивидуализация, иммуногистохимическое исследование

**Key words:** breast cancer, molecular subtype, heterogeneity, individualization, immunohistochemical testing

**Реферат.** Роль молекулярных подтипов опухоли у формировании персонализированных подходов до лечения рака молочной железы. Бондаренко И.М., Эльхажж М.Х., Чебанов К.О., Прохач А.В., Бондаренко Ю.М. Однією з причин, що негативно впливають на успіх лікування, вважається надзвичайна гетерогенність раку молочної залози (РМЗ). Згідно із сучасними класифікаціями, виділяють 4 молекулярні підтипи (МП). В основі поділу на підтипи лежить імуногістохімічне дослідження рецепторів пухлинних клітин - естрогену (ER), прогестерону (PR), HER2-neu і Ki-67. Вчення про МП пухлини стало основою для індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих з РМЗ. Вивчено, що люмінальний А тип є найпоширенішим і найбільш сприятливим, для його лікування є високоефективною гормонотерапія. Люмінальний В тип, HER2 - позитивний і потрійний

негативний МП характеризуються більш високою агресивністю, гіршими показниками виживаності пацієнток і кращим прогностичним ефектом хіміотерапії. Виявлено значущість визначення рівня Ki-67 для оцінки агресивності пухлини. Доведені значні відмінності в рецепторному статусі первинної пухлини і метастазів. Дані про вплив змін рецепторного статусу пухлини на прогноз неоднозначні й потребують подальшого вивчення. Застосування таргетних препаратів у лікуванні HER2+ хворих дозволяє значно поліпшити результати лікування, перетворюючи цей МП з історично агресивної підгрупи в досить сприятливу.

**Abstract. The role of tumor molecular subtypes in formation of personalized approach to the treatment of breast cancer. Bondarenko I.N., Elhajj Mohammad H., Chebanov K.O., Phokhach A.V., Bondarenko Y.N.** *Extreme heterogeneity of breast cancer (BC) is considered to be one of the reasons that affects the success of treatment. According to current classifications, there are 4 molecular subtypes (MS). The basis for subtypes division is immunohistochemical testing of tumor cell receptors - estrogen (ER), progesterone (PR), HER2-neu and Ki-67. The doctrine of the tumor MS was the basis for the individualization of therapeutic tactics in patients with breast cancer. It was studied that luminal A subtype is the most common and the most favorable, with hormone therapy being a highly effective treatment method. Luminal B subtype, HER2 - positive and triple negative MS is characterized by a high aggressiveness, worse survival rate of patients and better prognostic effect of chemotherapy. The importance of determining the level of Ki-67 for assessment of tumor aggressiveness was revealed. Significant differences in receptor status of the primary tumor and metastases were proven. Data on the impact of changes in receptor status of the tumor prognosis are ambiguous and need further study. The use of targeted agents in the treatment of HER2 + patients can significantly improve treatment outcomes, turning this MS from historically aggressive subgroup to quite favorable.*

По данным Американского национального онкологического реестра, каждая 28-я женщина в США умирает от рака молочной железы (РМЖ), а каждая 8-я рискует заболеть. Смертность от этой патологии за последние 10 лет неуклонно возрастает и заняла первое место по частоте у женщин. Эти цифры свидетельствуют об отсутствии заметного прогресса в лечении больных с РМЖ и необходимости поиска новых эффективных путей достижения этой цели [18].

Одной из причин, отрицательно влияющих на успех лечения, считается чрезвычайная гетерогенность РМЖ. Выделяют 20 гистологических подтипов, 8 молекулярно-генетических, 6 геномных подтипов, которые характеризуются специфическими молекулярными и/или биохимическими свойствами, различным клиническим течением и различным исходом [21].

Согласно консенсусу Международной конференции в St.Gallen (2011) был принят новый подход к планированию лечения РМЖ, основанный на распознавании 4 молекулярных подтипов (МП), которые отличаются между собой по прогнозу течения и ответу на медикаментозную терапию [21]. В основе разделения на типы лежит иммуногистохимическое исследование рецепторов опухолевых клеток – эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2-neu и Ki-67.

Наиболее распространенным и благоприятным считают люминальный А МП, характеризующийся выраженной экспрессией рецепторов ER+/PR+, низкой экспрессией генов пролиферации Ki-67 и отрицательным статусом HER2-neu. Люминальный В подтип разделяют на 2 подгруппы – он может иметь менее выраженную

экспрессию ER/PR и позитивный статус HER2, либо отрицательный HER2, но более высокий индекс Ki-67. Более агрессивными считают HER2-позитивный подтип (ER-/PR-) и тройной негативный (ER-/PR-, HER2-отрицательный) [21].

Определение МП позволяет повысить эффективность лекарственной терапии РМЖ путем дифференцированного и персонифицированного подхода, основанного на новой молекулярно-генетической классификации РМЖ (профилирование генов) или на ее аналоге – экспрессионной классификации, в основу которой положен принцип иммуногистохимического разнообразия опухолевой ткани. При этом изучается рецепторный статус не только опухоли, но и ее метастазов [12].

**Выбор метода системного лечения рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли.**

Учение о МП опухоли стало основой для индивидуализации терапевтической тактики у больных с РМЖ [8, 9].

Достижения фармацевтической индустрии и многочисленные исследования за последние 15 лет способствовали формированию единого мнения, что при люминальном А подтипе показана гормонотерапия, результаты которой у большинства таких больных лучше в сравнении с химиотерапией [11]. При люминальном В подтипе, HER2/neu-отрицательном, с высоким индексом пролиферации Ki-67, показана химиотерапия, однако могут быть и ограниченные показания для гормонотерапии, преимущественно ингибиторами ароматазы, при высоком уровне ER+, PR+ [5]. Люминальный В, HER2-

положительный подтип является основанием для добавления к химио- или гормонотерапии анти-HER2-терапии [6]. Она показана и в группе пациенток с HER2-положительным, рецептор-негативным подтипом РМЖ, однако уже только в сочетании с химиотерапией [3]. Гормонотерапия этим больным не показана.

Цитотоксическая химиотерапия обоснована и при тройном негативном РМЖ. Следует отметить, что этот подтип является самым гетерогенным и, вероятно, требующим всё более персонализированных подходов [19].

#### **Спорные и нерешенные вопросы учения о молекулярных подтипах РМЖ.**

Перечень перечисленных и дискуссионных вопросов представляется достаточно обширным. Прежде всего, требуют уточнения онкоэпидемиологические данные о частоте определения отдельных рецепторов и, особенно, МП, ибо, по имеющимся данным, она варьирует в широких пределах [4].

По усредненным данным Н.И. Переводчиковой [2], люминальный А подтип составляет около 40% всех случаев РМЖ, люминальный В – 20%, HER2-позитивный – 15-20% и тройной негативный тип также у 15-20% пациенток. В норвежском исследовании [15] на выборке из 909 пациенток приводится меньший процент HER2-позитивного подтипа – 6,6% и 7,7% - люминального В (HER2+). При этом автор отмечает большее количество метастазов, висцеральных поражений и более поздние стадии заболевания в момент первичного диагноза у этих пациенток. На основе анамнеза 5-летней выживаемости - 75% - при люминальном А подтипе, его считают самым благоприятным, тогда как лишь около 50% пациенток доживают до 5 лет при HER2+ и тройном негативном подтипах.

В 2012-м году Reina Nague [10] и соавт. опубликовали результаты о влиянии МП рака молочной железы на выживаемость 934 пациенток, наблюдавшихся в течение более 20 лет в Калифорнии, США. За это время умерло от онкопроцесса лишь 23,9% наблюдаемых. Самыми агрессивными оказались HER2-позитивный и люминальный В подтипы, при которых риск смерти пациенток был в два раза выше, чем при люминальном А подтипе. Тройной негативной подтип чаще развивался в пременопаузе, у более молодых пациенток с избыточной массой тела. В данном исследовании с люминальным А подтипом было 66% больных, тройным негативным – 22%, HER2-позитивным – 7%, люминальным В – 5%. Характерно, что три последних подтипа отличались большей вероят-

ностью негативных исходов в первые годы после установления диагноза.

В бразильском исследовании [7] у 5687 пациенток показаны различия в распределении по МП во взаимосвязи с возрастом, регионом и расой.

Большой интерес вызвали исследования из Ирана [20] у 566 пациенток по архивным данным 2008-2012-го годов. В нём изучалась корреляционная взаимосвязь между Ki-67, P53 и ER, PR, HER2-neu. У 35,4 % больных имел место HER2-neu позитивный подтип, тройной негативный – у 17,4%, люминальный А с Ki – 67 менее 14% – у 10,1%, более 14% – у 86 (15,2%). Таким образом, определение уровня Ki - 67 уменьшило группу с люминальным А подтипом с 25% до 10%, т.е. – на 15%. Показано, что для HER2 положительных и тройных негативных подтипов Ki – 67 более 14% был в 80,3 – 83,8%.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости продолжения онкоэпидемиологических исследований МП РМЖ, в связи с доказанными географическими и этническими различиями. Большинство данных подтверждают мнение о наибольшей агрессивности HER2-neu положительных и тройных негативных подтипов.

С учетом различий встречаемости МП в разных стадиях вызывает интерес и украинская статистика. Мы нашли исследование, выполненное в Национальном Институте рака (г. Киев, Украина) у 350 пациенток [1]. Люминальный А тип был у 57,5%, тройной негативный у 26,5%, люминальный В – 9%, HER2-позитивный – 7%. Более 5 лет прожили 74% пациенток с люминальным А МП, для остальных подтипов этот показатель был сходным и составлял – 57-60%.

Возрастающий интерес вызывают исследования о стабильности и изменчивости МП, их совпадении и различиях между первичной опухолью и метастазами [17]. Исследования показали различную частоту изменчивости МП, однако остался практически неизученным вопрос о наличии или отсутствии закономерностей перехода из одного МП в другой, что обязательно нужно учитывать в процессе системного лекарственного лечения РМЖ [17]. Показаны значительные различия между рецепторным статусом первичной опухоли и метастазов, достигающие до 40% для ER, 36% для PR и 20% для HER2 [17].

Geicam 2009-03 Convert HER Study [17] на материале 184 больных, подвергшихся этапным биопсиям в процессе лечения, показало, что частота конверсии была выше по данным

локальных лабораторий в сравнении с центральными (HER2 - 16% против 3%, ER – 21% против 13%, PR – 35% против 28%). План лечения был изменен у 31%. Не отмечено закономерностей о влиянии вида проводимого лечения на изменения рецепторного статуса.

Группа корейских исследователей изучила частоту изменений МП после неоадьювантной химиотерапии у 322 пациентов. PR+/HER2– превратился в тройной негативный подтип в 10,3% случаев, тогда как 35,6% тройных негативных приобрели PR+. Первый сценарий, как и сохраняющийся тройной негативный подтип, были факторами плохого прогноза [13].

К сожалению, в сегодняшних реалиях не всегда выполняется мировой стандарт применения герцептина у HER2+ больных. Остается неясным вопрос - может ли сочетание химиотерапии и таргетных препаратов нивелировать агрессивную молекулярную природу HER2+ подтипа в сравнении с HER2- опухолями.

В 2008 в США было выполнено исследование [16], где выделяли 3 группы пациенток: 118 HER2 +, не получавших герцептин, против 191, у которых он был в лечебной программе. Обширная группа сравнения HER2- состояла из 1782 больных (герцептин не показан). Показатели 1-летней выживаемости составили: - у HER2+ больных 70,2% без герцептина и 86,6% - с герцептином, что превысило результат в прогностически благоприятной группе HER2-отрицательных больных - 75,1%. Риск смерти с применением герцептина снизился на 44%. Различия были значимыми в течение 24 месяцев. Авторы исследования сделали вывод о том, что герцептин значительно изменяет естественную историю HER2 + РМЖ, превращая его из исторически агрессивной подгруппы в достаточно благоприятную.

Новейшие исследования, опубликованные в *Genome Biology* (2015) [14], показали возможность внутриопухолевой генетической гетерогенности HER2+ опухолей в связи с присутствием в таких новообразованиях HER2-компонентов. Ранее также было показано многообразие молекулярно-генетических вариаций семейства *erb*. Это наталкивает на мысль о вариабельности исходов химио-таргетной терапии HER2/neu+ РМЖ.

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора, можно делать вывод о значительных усилиях, прилагаемых учеными всего мира по разработке персонализированных подходов к лечению РМЖ. Изучение вопросов,

связанных с МП этого заболевания, показали свою целесообразность. В то же время, нами выявлен целый ряд недостаточно изученных вопросов, фундаментальных и клинических, требующих дальнейшего изучения с целью улучшения понимания роли МП РМЖ при формировании персонализированных подходов к лечению этого заболевания. Обоснование целесообразности таких подходов имеет конечную цель – повысить эффективность лечения больных с РМЖ.

Основываясь на проведенном анализе современной литературы, считаем целесообразным:

1. Проведение онкоэпидемиологических исследований в украинской популяции для выяснения распространенности МП РМЖ, их взаимосвязи со стадией процесса, возрастом больных, различиях на этапе первичной диагностики и манифестации метастазов.

2. Определение частоты и закономерностей изменчивости МП в процессе лечения. Выяснение особенностей ответа опухоли на лечение по данным компьютерной томографии в зависимости от МП опухоли.

3. Оценить агрессивность МП РМЖ на основании результатов общей и безрецидивной выживаемости в различные временные сроки после установления первичного диагноза. Выявить целесообразность в дополнении к классической панели иммуногистохимических маркеров ER, PR, HER-2-neu, исследований Ki-67 и P-53. Важно также понять, насколько определение Ki-67 влияет на изменение выработки показаний для химио- или гормонотерапии люминального подтипа рака молочной железы.

4. В условиях разработки и внедрения персонализированных принципов лечения РМЖ, с учётом описанной молекулярной гетерогенности наиболее агрессивного HER-2-neu-положительного подтипа, сложностей обеспечения таких пациенток патогенетической терапией трастузумабом, целесообразно создание прогностических алгоритмов, позволяющих выявить больных с наибольшим риском неблагоприятных исходов. Решение вопроса о возможности преодоления плохого прогноза при HER-2-neu - положительном раке молочной железы следует подкреплять данными новых исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота [и др.] // Опухоли грудной железы. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 388.
2. Переводчикова Н.И. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. – Москва: Практика, 2014. – 284 с.
3. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer / D. Slamon, W. Eierman, N. Robert [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1273-1283.
4. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / P. Aleix, P. Estela [et al.] // Breast. – 2015. – Vol. 24, N 2. – P. S26–S35.
5. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial / L. Cataliotti, A. Buzdar [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 2095-2103.
6. Four – year follow- up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 / E. Perez, E. Romond, V. Suman [et al.] / J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 3366-73.
7. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil / F. Carvalho, L. Bacchi, K. Pincerato [et al.] // BMC Womens Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 102.
8. Chin K. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies / K. Chin // Cancer Cell. – 2006. – Vol. 10. – P. 529–541.
9. Goldhirsch F. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 / F. Goldhirsch, E. Winer, A. Coates // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 2206-2223.
10. Haque R. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades / R. Haque, A. Syed, G. Inzhakova // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2012. – Vol. 21. – P. 379.
11. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy / K. Yu, J. Wu, Z. Shen, Z. Shao // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97, N 12. – P. E2201-9.
12. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma / N. Makretsov, D. Huntsman, T. Nielsen [et al.] / Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 6143-6151.
13. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome / K. Siew, H. Moo, P. In Hae [et al.] // Cancer Res. Treatment. – 2015. – Vol. 362. – P. 2.
14. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification / C. Ky, L. Martelotto [et al.] // Genome Biology. – 2015. – Vol. 16. – P. 107.
15. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients / M. Engstrøm, S. Opdahl, A. Hagen [et al.] // Preclinical Study Breast Cancer Res. Treatment. – 2013. – Vol. 140, N 3. – P. 463-473.
16. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review / S. Dawood, K. Broglio, A. Buzdar [et al.] // 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL., May 30-June 3. – Chicago, 2008. – Vol. 366. – P. 8.
17. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study / E. Martínez, A. Hernández, Á. Zotano [et al.] // Springer International Publishing AG Breast Cancer Res. Treatment. – 2014. – Vol. 143, N 3. – P. 507-515.
18. Siegel R. Cancer statistics / R. Siegel, D. Nishadham, A. Jemal // CA: Cancer J. Clinicians. – 2013. – Vol. 63. – P. 11.
19. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / A. Carey, E. Dees, L. Sawyer [et al.] // Clin. Oncol. Res. – 2007. – Vol. 3. – P. 2329-2334.
20. Zahir S. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes / S. Zahir, A. Ezatollah, P. Barand // Medicine. Baltimore. – 2015. – Vol. 94, N 32. – P. 1359.
21. Zhou W. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study / W. Zhou, K. Jirstrom, R. Amini // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 512.

## REFERENCES

1. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV. [Molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry markers: clinical, biology aspects and prognosis]. *Opukholi grudnoy zhelezy*. 2012;8(4):388. Russian.
2. Perevodchikova N.I., Stenina M.B. [Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases]. *Praktika*. 2014;238. Russian.
3. Slamon D, Eierman W, Robert N. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in

HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-83.

4. Aleix P, Estela P. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast.* 2015;24(2):26–35.

5. Cataliotti L, Buzdar A. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor –positive breast cancer: the Pre- Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial . *Cancer.* 2006;106:2095-103.

6. Perez E, Romond E, Suman V. Four –year follow- up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B -31. *J Clin Jncol.* 2011;29:3366-73.

7. Carvalho F, Bacchi L, Pincerato K. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14:102.

8. Chin K. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology. *Cancer Cell.* 2006; 10:529–541.

9. Goldhirsch F, Winer E, Coates A. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-23.

10. Haque R, Syed A, Inzhakova G. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:379.

11. Yu K, Wu J, Shen Z, Shao Z. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E2201-9.

12. Makretsov N, Huntsman D, Nielsen T. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6143-51.

13. Siew K, Moo H, In Hae P. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2015;362:2.

14. Ky C, Martelotto L. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous HER2 gene amplification. *Genome Biology.* 2015;16:107.

15. Engstrøm M, Opdahl S, Hagen A. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Preclinical Study Breast Cancer Research and Treatment.* 2013;140(3):463-73.

16. Dawood S, Broglio K, Buzdar A. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL., May 30-June 3. 2008;366: 8.

17. Martínez E, Hernández A, Zotano Á. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. Springer International Publishing AG Breast Cancer Research and Treatment. 2014;143(3):507-15.

18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2013;63:11.

19. Carey A, Dees E, Sawyer I. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Oncol Res.* 2007;3:2329-34.

20. Zahir S, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):1359.

21. Zhou W, Jirström K, Amini R. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2013;13:512.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2016

