

РЯБЧИКОВ Д. А., ТИТОВ К. С., ВОРОТНИКОВ И. К.
RAYBCHIKOV D. A., TITOV K. S., VOROTNIKOV I. K.

Биологические особенности люминального В фенотипа рака молочной железы

Biological features of luminal B breast cancer

Цитирование: Raybchikov D. A., Titov K. S., Vorotnikov I. K. Biological features of luminal B breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 15–20.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–15–20

Резюме

В статье представлен современный обзор литературы, посвященный молекулярно-генетическим и иммунологическим особенностям люминального В подтипа рака молочной железы. Опухоли данного фенотипа встречаются в 14–18% случаев, имеют более худший прогноз и большую вероятность прогрессирования, чем люминальный А подтип. Наиболее глубокое понимание биологии данного вида рака молочной железы позволит в дальнейшем оптимизировать и повысить эффективность лечения у этой категории пациенток.

Abstract

The modern review of literatures devoted to molecular and genetic and immunological features of tumors of luminal B subtype of a breast cancer is presented in article. Tumors of this phenotype meet in 14–18% of cases, have considerably the worst forecast and a high probability of progressing, than luminal A subtype. Deeper understanding of biology of this type of a breast cancer will allow to optimize and povyshit further efficiency of treatment at this category of patients.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, люминальный В подтип, лимфоидная инфильтрация, биологические характеристики

KEY WORDS

breast cancer, luminal B subtype, lymphoid infiltration, biological characteristics

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рябчиков Денис Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: dr.densr@mail.ru

Титов Константин Сергеевич – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: ks-titov@mail.ru

Воротников Игорь Константинович – д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Raybchikov Denis Anatolevich – MD, RhD, researcher of of the Oncosurgery Department tumors of breast N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: dr.densr@mail.ru

Titov Konstantin Sergeevich – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

Vorotnikov Igor Konstantinovich – MD, RhD, DSc, professor, head of the Oncosurgery Department tumors of breast N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает лидирующее место в онкологической заболеваемости женщин в России и во многих экономически развитых странах. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев рака молочной железы. В 2011 году в России диагностировано более 54000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс женщин [1, 2]. Рак молочной железы – это гетерогенное онкологическое заболевание, 70–80% всех случаев которого являются положительными по экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону и относятся по молекулярной классификации РМЖ к люминальным фенотипам А и В [3, 4]. Люминальный В фенотип РМЖ встречается у 14–18% пациенток раком молочной железы и делится на два варианта: 1. Не экспрессирующий HER-2 (ER- и/или PgR-положительный, HER-2/neu-0, Ki-67 высокий); 2. Гиперэкспрессирован или амплифицирован HER-2 (ER- и/или PgR-положительный, любой Ki-67, HER-2 положительный) [3]. К клиническим и прогностическим особенностям люминального В фенотипа РМЖ относятся: молодой возраст, низкая дифференцировка и высокий пролиферативный индекс клеток рака, большой размер опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Пациенты с данным фенотипом имеют более худший прогноз, чем люминальный А подтип, так как их опухоли менее чувствительны к гормонотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Молекулярно-генетические особенности фенотипа данной опухоли – это амплификация онкогена HER-2 и генов 17q ампликона и повышенная частота амплификаций в частности, 8p11-p12, 8q21-q24, 20q13 и гиперактивация ключевых промоторов клеточного цикла (например, cyclin E1) и клеточного роста (например, TOPO II) [21, 22]. Люминальный В фенотип РМЖ имеет наибольший уровень метилирования генома опухоли среди всех остальных подтипов РМЖ (специфически метилированные гены RASSF1, GSTP1, CH13L2) [23].

Российские исследователи изучали у 97 больных люминальным раком молочной железы I–IIb стадий взаимосвязи экспрессии рецепторов эстрогенов альфа и полиморфных вариантов 8 экзона гена ER α с эффективностью адъювантной гормонотерапии тамоксифеном. В образцах опухолевой ткани изучалась экспрессия к ER α иммуногистохимическим методом. Изучались полиморфные варианты 8 экзона гена рецептора с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Авторы пришли к выводу, что характер распределения рецепторов эстрогенов альфа и наличие мутации в 8 экзоне гена ER α в ткани опухоли можно рассматривать наряду со стандартными параметрами в качестве дополнительных предсказательных критериев эффективности антиэстрогенной терапии тамоксифеном у пациенток с люминальным В типом рака молочной железы [8].

Tsang J. Y. с соавт. в 2012 году были опубликованы интересные данные по изучению экспрессии трансмембранного рецептора неврального фактора роста (NGFR) у 602 пациенток РМЖ, который может выступать как в качестве супрессора, так и в качестве онкогена. Его роль в патогенезе РМЖ остается противоречивой, что возможно связано с неоднородностью подтипов РМЖ. Было установлено, что для люминального В HER2-положительного подтипа NGFR является наиболее типичным и специфичным по сравнению с ранее известными биологическими маркерами (ЭР, ПР, HER2 и Ki-67). Обратная корреляция наблюдалась при люминальном А подтипе, что свидетельствует о том, что экспрессия NGFR может выступать в качестве потенциального биомаркера люминального В HER2-положительного подтипа РМЖ [24]. В 2014 г. Новикова И. А. с соавторами провели исследование, в котором изучали пролиферативные и иммунологические особенности различных молекулярных подтипов рака молочной железы. Ими было установлено, что среднее содержание анеуплоидных клеток в опухолях люминального А подтипа составило $8,49 \pm 0,9\%$, а в тройном 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 тройного негативного подтипов соответственно ($P \leq 0,05$) [9].

В настоящее время повышен интерес онкологов к экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) на клетках рака молочной железы [11]. По данным различных авторов, AR встречаются на опухолевых клетках в 10–90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [30, 31, 32]. В исследовании 2010 года Castellano et al. рассматривалось два подтипа РМЖ: люминальный В (HER+) и люминальный В (HER-) в зависимости от экспрессии рецепторов к андрогенам. Авторы пришли к выводу, что более лучший прогноз был в группе больных люминальным В (HER+) с экспрессией AR, чем у пациентов без экспрессии AR, а у пациентов с люминальным В (HER-) негативным подтипом достоверной разницы не было [18]. M. C. Hodgson et al. также установили, что более благоприятный прогноз среди люминального В подтипа у больных с экспрессией AR [19]. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER+ и PR+ опухолях экспрессия AR широко варьирует от 9% до 50% [12, 13, 14] и чаще хорошо выражена в ER+ опухолях с апокриновой дифференцировкой [15].

Авторами L. A. Niemeier et al. в 2012 г. было проведено тройное проспективное исследование пациенток с метастатическим раком молочной железы. AR были обнаружены у 12% ER+, PR+, причем уровень экспрессии андрогеновых рецепторов был более 10% [16]. В исследовании Julia Y. S. Tsang et al. 2014 г. анализировалась экспрессия AR у 1144 пациенток РМЖ с первично-операбельным РМЖ. Экспрессия AR была обнаружена, в основном, в ER+ опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона низкой степени злокачественности и вовлечением в процесс лимфатических узлов [17].

R. Nishimur и соавт. получили очень интересные данные, анализируя в качестве прогностического маркера индекс Ki-67 при РМЖ, который был определен у 3652 пациенток с первичным раком молочной железы, оценивались, одновременно определялись и рецепторы эстрогенов и прогестерона. Оказалось, что при люминальном В (Her+) подтипе индекс Ki-67 ниже 20% был у 22 больных, а от 20 до 50% был у 177 пациенток [20]. Ben Tran и Philippe L. Bedard была проведена интересная исследовательская работа по изучению перспективных факторов прогноза люминального В подтипа рака молочной железы. В исследовании была показана связь между экспрессией инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) у больных люминальным раком молочной железы. Было установлено, что при наличии экспрессии IGF-1R в 25% случаев присутствовала также экспрессия ER. Данные значения намного больше при люминальном В, чем при люминальном А подтипе рака. В 2009 г. подобная закономерность повторилась и в исследовании Ignatiadis M. [26].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) является благоприятным прогностическим фактором при раке молочной железы и может быть одним из ключевых факторов, от которых зависит результат химио- и иммунотерапии. Пятнадцать исследований (n-13914) с заранее определенными критериями были рассмотрены в декабре 2015 года. В среднем 11% (диапазон 5%-26%) случаев рака молочной железы демонстрируют лимфоцит-доминирующий тип рака молочной железы (LPBC) и 16% не показывают никаких признаков TILs-инфильтрации. Различные молекулярные подтипы рака молочной железы показали разные частоты встречаемости лимфоцит-доминирующего типа. Так, трижды негативный рак показал наиболее высокую частоту LPBC (20%), тогда как люминальный В подтип – наименьшую (6%). CD8-клеточные лимфоидные инфильтраты встречались в 48% исследованных опухолей. В большинстве случа-

ев они были найдены в трижды негативных и HER2+, реже – в люминальных опухолях. Самые высокие уровни FOXP3+ клеток наблюдались при трижды-негативном раке (70%) и HER-2+ (67%). Величина TIL варьирует в пределах и между подтипами рака молочной железы. Уровень лимфоцитарных субпопуляций может идентифицировать рак молочной железы, более склонный к иммуностимуляции, и указать дополнительные стратегии для активации противоопухолевого иммунитета у пациентов с низким уровнем лимфоцитов с фенотипом TILs [21, 27].

Люминальный В подтип рака молочной железы демонстрирует высокий уровень инфильтрации TILs в 3,5%, что гораздо меньше, чем в остальных подтипах рака молочной железы [28].

Прогностическое значение FOXP3+ опухолевые инфильтрации лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы, однако, остается спорным. При многомерном анализе выживаемости, высокий уровень FOXP3+ TILs был в значительной степени связан с плохой выживаемостью в ER+ рака молочной железы, где отмечался низкий уровень CD8+ Т-клеточных инфильтратов. Однако в случаях подтипов HER2+/ER наличие FOXP3+ TILs было тесно связано с улучшением выживаемости. FOXP3+ регуляторные TILs являются плохим прогностическим показателем в ER+ раке молочной железы, но благоприятным прогностическим фактором в HER2+/ER- подтипе. Прогностическое значение FOXP3+ TILs при раке молочной железы различается в зависимости от экспрессии ER и HER2 и степени выраженности CD8+ Т-клеточной инфильтрации [29]. По данным J. Transl Med., различия между люминальными и нелюминальными подтипами рака молочной железы также отличаются по плотности клеток различных субпопуляций лимфоцитов в центре и по краям опухоли. Так, люминальные подтипы демонстрируют большую плотность всех субпопуляций лимфоцитов в центре опухоли, но меньшую по её краям, по сравнению с нелюминальными подтипами.

По данным проведенных исследований, иммунный ответ на люминальные подтипы оказался слабее, чем на нелюминальные [30].

Одно из таких направлений – Т-клеточная терапия, основанная на заборе Т-клеток пациента, обогащении их специфическими опухолевыми антигенами, стимуляции интерлейкином-2 и реинфузии пациенту. В одном из исследований, посвящённых данному методу, отмечалась регрессия метастатических клеток рака молочной железы в костном мозге, но не солидных метастазов. В другом исследовании цитотоксичные Т- лимфоциты были взяты из периферической крови и стимулированы MUC1 пептидом, после чего возвращены пациентам. Терапия была безопасной, но не было регрессии опухолей среди двух пациентов,

которые имели макроскопические размеры опухоли. Тем не менее у двух пациентов после лечения наблюдалась ремиссия. Т-лимфоциты, выделяемые после стимуляции и реинфузии, имели более высокую противоопухолевую активность, чем до процедуры. В дополнение к Т-клеточной терапии в данное время разрабатываются противоопухолевые вакцины, в создании которых используются антигены рака молочной железы, такие как HER-2/neu, MUC1, carcinoembryonic antigen, and alpha-lactalbumin. Вакцины показали безопасность и отсутствие убедительных доказательств, преимущество выживания в крупных исследованиях.

Ещё одним подходом в лечении рака молочной железы является блокада CTLA-4 рецептора препаратами тремелимумаб или ипилимумаб. В фазе 1 исследования, 26 пациентов с прогрессирующим гормоноположительным раком молочной железы получали тремелимумаб 3–10 мг/кг, один раз каждые 28 дней или один раз в 90 дней, в комбинации с экземестаном 25 мг перорально ежедневно. Стабилизация заболевания отмечалась у 11 больных (42%). Лечение было связано с увеличением отношения CD4 и CD8 Т-клеток к клеткам Foxp3+ Treg, предполагающего усиление клеточного иммунитета [31]. В РОНЦ им. Н. Н. Блохина исследователи также изучали иммунологи-

ческие особенности рака молочной железы. Было установлено, что подтипы люминального РМЖ достоверно различаются по уровням опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и их субпопуляциям. Так, при люминальном А раке уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами были в 5 раз более высокими, чем при люминальном В (10,5% и 2,2%, $p=0,026$). Вместе с тем, люминальный подтип В характеризовался достоверно более высокой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами – 81% и 70%, $p=0,016$ [10].

Таким образом, на основании полученных данных, в литературе имеется повышенный интерес зарубежных и отечественных онкологов к изучению роли паратуморальной лимфоидной инфильтрации, ее иммунофенотипа, наличия экспрессии рецепторов андрогенов и генетического профиля опухолей у больных с люминальным В подтипом рака молочной железы. Несомненно весьма перспективным является дальнейшее изучение данных молекулярно-генетических и иммунологических характеристик, которые позволят более лучше понять биологические особенности, определить прогностические предикторы и самое главное разработать новые подходы к биотерапии и гормонотерапии больных с люминальным В раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6–15.
Axel E.M. Incidence and mortality from malignant new growths of bodies of women's reproductive system in Russia. // Onkoginekologiya. – 2015. – No. 1. – Page 6–15.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
Axel E.M. Statistics of malignant new growths of a female genital. // Onkoginekologiya. – 2012. – No. 1. – Page 18–23.
3. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B. Molecular portraits of humbreast tumours // Nature. – 2000. – № 406. – P. 747–752.
4. Massarweh S., Osborne C. K., Creighton C. J., Qin L., Tsimelzon A., Huang S., Weiss H., Rimawi M., Schiff R. Tamoxifen resistance in breasttumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function // Cancer Res. – 2008. – № 68 (3). P. 826–833.
5. В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. // Вопросы онкологии. – 2014. – С. 352.
V. F. Semiglazov, V. V. Semiglazov. Breast cancer. Biology, local and system treatment. // Oncology questions. – 2014. – Page 352.
6. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашян Г. А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство-М.: МЕД пресс-информ. – 2011. – С. 96 с.
Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. A. Endokrinoterapiya of an early breast cancer. The management – M.: HONEY press inform. – 2011. – Page 96.
7. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов В. Ф. Семиглазов, Р. М. Палтуев, В. В. Семиглазов, Г. А. Дашян,

- Т. Ю. Семиглазова, П. В. Криворотко, К. С. Николаев. / Опухоли женской репродуктивной системы.– 2015.– № 3.– С. 43–60.
- General recommendations about treatment of an early breast cancer of St. Gallen-2015 adapted by experts of the Russian society of onkomammolog V. F. Semiglazov, R. M. Paltuyev, V. V. Semiglazov, G. A. Dashyan, T. Yu. Semiglazova, P. V. Krivorotko, K.S. Nikolaev. / Tumors of women's reproductive system. – 2015. – No. 3. – Page 43–60.
8. Е.М. Слонимская, С. В. Вторушин, Н. Н. Бабышкіна, С. В. Паталяк. 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.– С. 39–44.
- Е.М. Slonimskaya, S. V. Vtorushin, N.N. Babyshkina, S.V. Patalyak. A role of morphological and genetic features of a structure of receptors of an estrogen an alpha in development of resistance to an endokrinoterapiya tamoksifeny at patients with a lyuminalny breast cancer. / Siberian oncological magazine. – 2014. – No. 3. – Page 39–44
9. Новикова И. А., Шатова Ю. С., Златник Е. Ю., Пржедецкий Ю. В., Ульянова Е. П., Черникова Е. Н./ Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных наук. 2014.– № 11.– С. 116–119.
- Novikova I.A., Shatova Yu.S., Zlatnik E.Yu., Przhedetsky Yu.V., Ulyanova E.P., Chernikova E.N. / Proliferative and immunological characteristics of molecular and biological subtypes of a breast cancer. International magazine of applied and fundamental sciences. 2014. – No. 11. – Page 116–119.
10. Буров Д. А., В. Ю. Сельчук, И. К. Воротников, В. В. Тимошенко, О. А. Безнос, Т. А. Григорьева, Я. В. Вишнева, Н. Н. Тупицын. Клиническое значение экспрессии молекул гистосовместимости (HLA-I, HLA-DR) на клетках рака молочной железы. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина.– 2015.– № 4 (26). С. 14–17.
- Burov D.A., V. Yu. Selchuk, I.K. Vorotnikov, V. V. Tymoshenko, O. A. Beznos, T.A. Grigorieva, Ya.V. Vishnevskaya, N. N. Tupitsyn. Clinical value of an expression of molecules of a gistosovmestimost (HLA-I, HLA-DR) on cells of a breast cancer.//The bulletin of the Russian oncological scientific center of N. N. Blochin. – 2015. – No. 4 (26). Page 14–17.
11. Крылов А. Ю., Крылов Ю. В. Андрогены и рак молочной железы. Обзор литературы. Вестник ВГМУ.– 2015. № 5(14). С. 5–15.
- Krylov A.Yu., Krylov Yu.V. Androgens and breast cancer. Review of literature. VGMU bulletin. – 2015. No. 5(14). Page 5–15.
12. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? M. Brys // Med. Sci. Monit.– 2000.– № 2(6).– P. 433–438.
13. Liao D. J., R. B. Dickson. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.– 2002.– № 2(80). P. 175–189.
14. J. J. Isola, J. Pathol. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors /– 1993. № 1 (170) P. 31–35.
15. L. A. Niemeier. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation // Mod. Pathol.– 2010. № 2 (23). P. 205–212.
16. A. Gucalp. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC) // J. Clin. Oncol.– 2012. (20). 18 suppl.
17. J. Y. Tsang. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers // Ann. Surg. Oncol.– 2014 № 7 (21). P. 2218–2228.
18. Castellano A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. // Breast. Cancer. Res. Treat.– 2010. № 3 (124) P. 607–617.
19. M. C. Hodgson. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice // PLoS. One.– 2013. № 4 (8) P. 604–55.
20. Cheang M. C., Chia S. K., Voduc D., Gao D., Leung S. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. 2009. (101). P. 736–750.
21. К. С. Титов, Ф. А. Шапилов, Д. А. Рябчиков, А. В. Егорова, М. В. Киселевский, Н. Н. Тупицын, В. Ю. Сельчук. Современные возможности иммунотерапии при раке молочной железы. // Врач.– 2015.– № 7.– С. 37–41.

- K.S. Titov, F.A. Shamilov, D. A. Ryabchikov, A.V. Egorova, M. V. Kiselevsky, N. N. Tupitsyn, V. Yu. Selchuk. Modern opportunities of an immunotherapy at a breast cancer.// Doctor. – 2015. – No. 7. – Page 37–41.
22. Melchor L., Benítez J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes // *Carcinogenesis*.– 2008. (29).– P. 1475–1482.
 23. Holm K., Hegardt C., Staaf J., VallonChristersson J., Jönsson G., Olsson H., Borg A., Ringné M. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns // *Breast Cancer Res.*– 2010. № 3(12).– P. 36.
 24. 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.*– 2012.– Dec. 25.
 25. Reiki Nishimura, Tomofumi Osako, Yasuhiro Okumura, Mitsuhiro Hayashi, Yasuo Toyozumi. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1: 2010.– P. 747–754.
 26. Ignatiadis M., Haibe-Keins B., Bedard P. et al. // *Proc Am Assoc Cancer Res* 2009 Apr. 18–22. Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. 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. P. Abstract 2743.
 27. Stanton S. E., Adams S., Disis M. L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2016.– Jun 23.– P.1061.
 28. Kotoula V., Chatzopoulos K., Lakis S., Alexopoulou Z. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget.*– 2016.– Jan 26;7(4). P. 5074–87.
 29. Liu S., Foulkes W. D., Leung S., Gao D., Lau S., Kos Z., Nielsen T. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res.* 2014 Sep 6;16(5).– P. 432.
 30. M. Miyan, J. Schmidt-Mende, R. Kiessling, I. Poschke and J. de Boniface. Published online 2016 Jul 29. Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer.// *J. Transl Med.* 2016; 14.– P. 227.
 31. Murali Janakiram, M.D., Yael M. Abadi, Ph.D., Joseph A. Sparano, M.D., and Xingxing Zang, M.D. T-Cell Coinhibition and Immunotherapy in Human Breast Cancer. *Discov Med.* Author manuscript; available in PMC.– 201.– 4 Jul 23.