

УДК 613.19-006.6-092-084
DOI 10.23648/UMBJ.2017.26.6219

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, В.В. Токмаков, А.Н. Хугаева

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: shat5@rambler.ru

Цель – изучить особенности развития люминального рака молочной железы (РМЖ) в условиях разных внутренних и внешних факторов у больных в различные репродуктивные периоды жизни. *Материалы и методы.* В исследование вошли 850 больных раком молочной железы с различной степенью сохранности менструального цикла. Информация о факторах риска РМЖ была получена путем обследования больных, их анкетирования, в ходе личных бесед, а также при изучении историй болезни. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты. У больных люминальным А РМЖ чаще, чем при других подтипах, отмечались гипергликемия ($F=3,68103$, $p=0,012648$), гиперхолестеринемия ($F=2,10306$, $p=0,030929$), сахарный диабет ($F=3,18476$, $p=0,021598$), артериальная гипертензия ($F=2,83759$, $p=0,039285$), первичное бесплодие ($F=1,804980$, $p=0,046555$), угроза прерывания при первой беременности ($F=2,378073$, $p=0,040178$), большое количество беременностей в сочетании с большим количеством медицинских абортов ($F=3,039890$, $p=0,029483$). Для люминального В подтипа статистически значимых специфических факторов риска выявлено не было.

Заключение. Люминальный А РМЖ у женщин в пери- и постменопаузе является в большей степени «гормонально-метаболическим» раком. Коррекция имеющихся гормонально-метаболических нарушений, а также образа жизни у больных, получивших лечение по поводу люминального А РМЖ, может снизить риск активации опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, вторичная профилактика.

Введение. Эпидемиологический анализ, ретроспективное изучение историй болезни онкологических больных, а также изучение этиопатогенетических особенностей течения болезни в клинике считаются основными подходами к поиску факторов риска того или иного заболевания. Данные современных эпидемиологических исследований показывают, что факторы риска рака молочной железы (РМЖ) могут различаться в зависимости от биологического подтипа [1–6]. На сегодняшний день считается необходимым

проведение дальнейших эпидемиологических исследований в этом направлении [4, 7]. Перспективной является идентификация факторов риска на ранних этапах жизни, установление «опасных факторов» и тех особенностей образа жизни, которые могут быть изменены. На долю люминальных РМЖ приходится около 75 % случаев заболевания [8, 9]. Поэтому изучение именно этой группы является наиболее актуальным. Безусловно, попытки выявить факторы риска развития того или иного биотипа РМЖ предпринимались и

ранее, но полученные данные крайне противоречивы, что обусловлено в т.ч. изменением с течением времени критериев распределения опухолей по подтипам.

Цель исследования. Изучить особенности развития люминального РМЖ в условиях разных внутренних и внешних факторов в различные репродуктивные периоды жизни.

Материалы и методы. Материалом для клинико-эпидемиологических исследований послужили данные историй болезни и анкет 850 больных РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства

здравоохранения РФ с 2010 по 2013 г. Все пациентки до начала обследования дали письменное согласие на использование персональных данных и биологического материала для научно-исследовательских целей. Распределение больных по биологическим подтипам осуществлялось на основании рекомендаций панели экспертов St. Gallen (2013). Все больные были разделены на 5 групп согласно биологическим подтипам опухоли, а затем каждая из групп – на 3 подгруппы по репродуктивному статусу [10]. Характеристика полученных групп и подгрупп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациенток по биологическому подтипу опухоли и репродуктивному статусу, чел. (%)

Биотип РМЖ	Группа больных по состоянию репродуктивной функции			Всего
	репродуктивная	перименопауза	постменопауза	
Люминальный А	25 (17,9)*	39 (27,9)*	76 (54,2)	140 (16,5) ¹
Люминальный В HER2-neu+	67 (13,2)*	40 (7,9)*	89 (17,5)	196 (23,1)
Люминальный В HER2-neu-	70 (13,7)*	73 (14,3)*	170 (33,4)	313 (36,8)
HER2neu+	15 (23,8)*	18 (28,6)*	30 (47,6)	63 (7,4) ¹
TNP	26 (18,8)*	32 (23,2)*	80 (58)	138 (16,2) ¹
Всего	203 (23,9)*	202 (23,8)*	445 (52,3)	850 (100)

Примечание. * – различия достоверны по отношению к больным в постменопаузе ($p < 0,05$); ¹ – различия достоверны по отношению к люминальному В подтипу ($p < 0,05$).

Информация о факторах риска РМЖ была получена путем обследования больных, их анкетирования, в ходе личных бесед, а также при изучении историй болезни. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0) [11, 12]. Для оценки вклада признаков в развитие биологического подтипа РМЖ применялся многофакторный регрессионный анализ с определением β -стандартизированного коэффициента регрессии. Исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины [13, 14]. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценива-

лась с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполнялось с использованием критерия Пирсона χ^2 и Фишера [15]. Если сумма всех частот в таблице сопряженности 2×2 оказывалась меньше 20, то использовался точный критерий Фишера. При сумме частот больше 20 применялся критерий χ^2 с поправкой на непрерывность. При независимости двух групп по какому-

либо признаку использовался двусторонний критерий, при зависимости – односторонний [15]. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05 [16]. Сравнение нескольких групп по одному признаку производилось с помощью дисперсионного анализа. Нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи влияния фактора на признак в нескольких группах отбрасывалась, если отношение факторной дисперсии к случайной превышало критическое F значение при анализируемом числе степеней свободы и уровне значимости $<0,05$ [12]. Критерий Фишера F помогал оценить влияние фактора на признак в различных группах путем анализа его величины и доверительной вероятности [12]. Скрытые переменные факторы, отвечающие за наличие статистических корреляций между наблюдаемыми факторами риска, выявлялись при помощи факторного анализа [17].

Результаты и обсуждение. Люминальный А РМЖ определен у 140 (16,5 %) пациентов. Из них 25 больных (17,9 %) отнесены в репродуктивную группу, 39 (27,9 %) – к перименопаузе и 76 (54,2 %) – к постменопаузе. По результатам сравнительного, а в последующем и дисперсионного анализа выявлено, что факторами риска развития люминального А РМЖ являлись гормонально-метаболические нарушения. Подобные данные приводятся и в некоторых литературных источниках [18]. Хотя в других исследованиях есть сведения о большей частоте встречаемости метаболического синдрома у больных тройным негативным раком по сравнению с другими подтипами [19, 20]. По нашим данным, именно у больных люминальным А РМЖ вне зависимости от их репродуктивного статуса чаще, чем при других подтипах РМЖ, отмечались гипергликемия ($F=3,68103$, $p=0,012648$) и гиперхолестеринемия ($F=2,10306$, $p=0,030929$) (рис. 1).

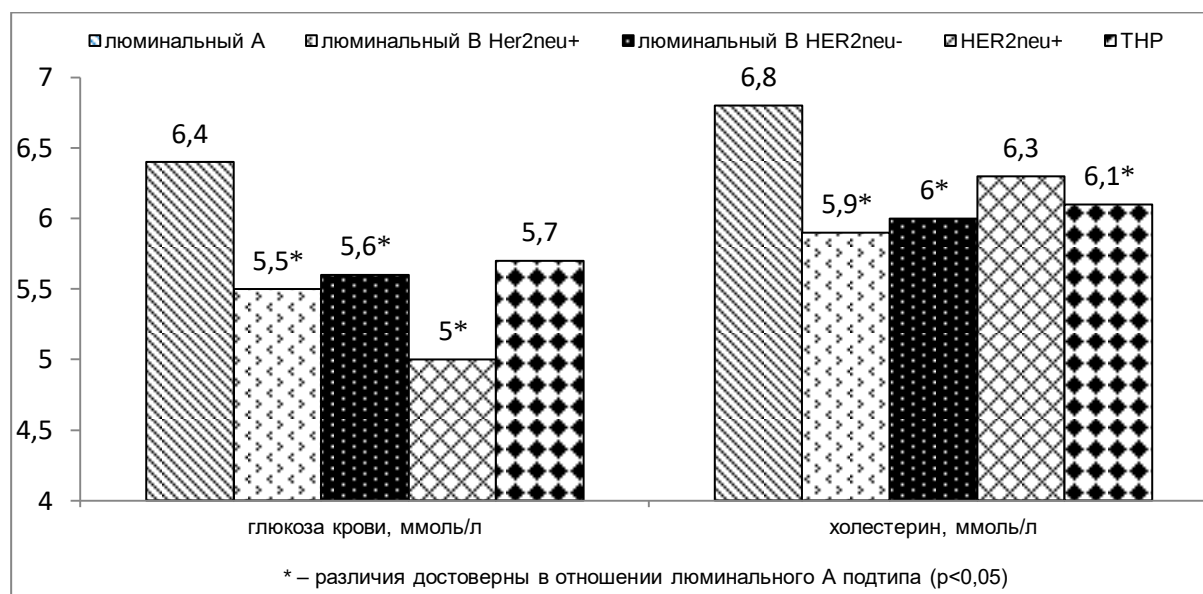


Рис. 1. Средние показатели глюкозы крови и холестерина у больных различными биологическими подтипами РМЖ, ммоль/л

Это в свою очередь отражает и влияние такой сопутствующей патологии, как сахарный диабет и артериальная гипертензия, на развитие данного подтипа ($F=3,18476$, $p=0,021598$ и $F=2,83759$, $p=0,039285$ соответственно) (рис. 2).

Как следствие, постоянный прием лекарственных препаратов также несет значительную факторную нагрузку в развитии данного биотипа ($F=6,12078$, $p=0,000490$) (рис. 3). Последнее установлено лишь для больных в перименопаузе и постменопаузе.

Имеющиеся метаболические нарушения не могли не отразиться на репродуктивном анамнезе больных люминальным А РМЖ. Так, первичное бесплодие (табл. 2) ($F=2,378073$, $p=0,040178$) и угроза прерывания беременности ($F=1,804980$, $p=0,046555$) (табл. 3) являются факторами риска развития люминальных подтипов, что, видимо, является

ся продолжением тех гормонально-метаболических нарушений, которые были выявлены ранее при этом заболевании.

С другой стороны, большое количество беременностей в сочетании с большим количеством медицинских абортс также является фактором риска развития люминального А подтипа ($F=3,039890$, $p=0,029483$) (рис. 4).

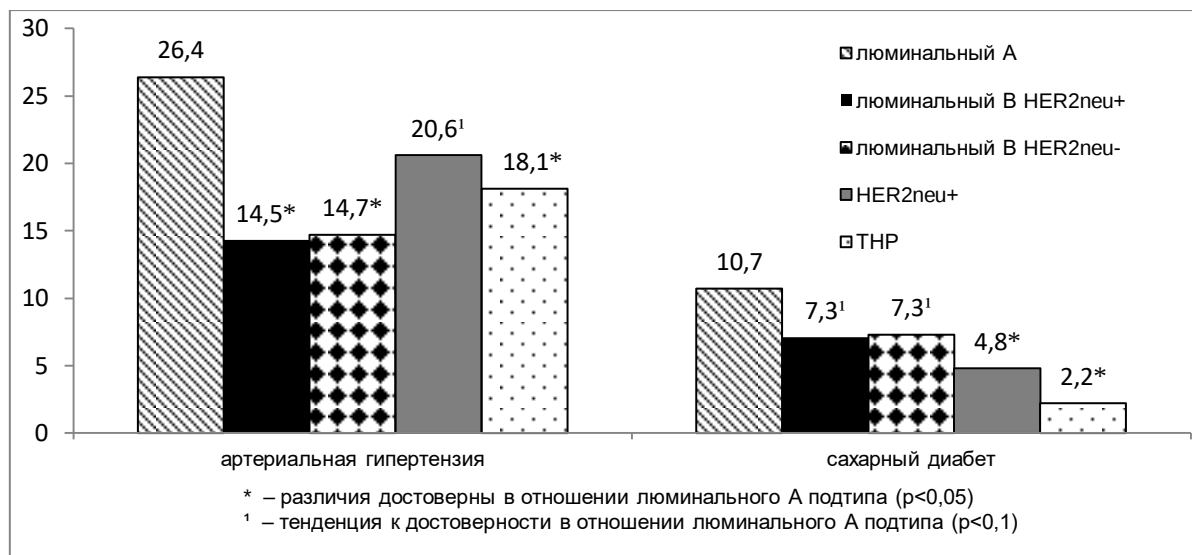


Рис. 2. Частота встречаемости артериальной гипертензии и сахарного диабета у больных различными биологическими подтипами РМЖ, %



Рис. 3. Частота постоянного приема лекарственных средств по поводу сопутствующей экстрагенитальной патологии при различных биологических подтипах РМЖ

Таблица 2

**Частота и структура бесплодия
у больных различными биологическими подтипами РМЖ, абс. (%)**

Биологический подтип РМЖ	Первичное бесплодие	Вторичное бесплодие	Всего
--------------------------	---------------------	---------------------	-------

Люминальный А (n=140)	9 (6,3)*	5 (3,8)*	14 (10,1)
Люминальный В HER2neu+ (n=196)	14 (7,1)*	7 (3,6)*	21 (10,7)
Люминальный В HER2neu- (n=313)	23 (7,3)*	10 (3,2)*	33 (10,5)
HER2neu+ (n=63)	0	0	0
ТНР (n=138)	3 (2,0)	10 (6,9)*	13 (9,4)

Примечание. * – различия достоверны в отношении HER2neu+ РМЖ ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

**Характеристика первой беременности в анамнезе
у больных различными биологическими подтипами РМЖ, абс. (%)**

Биологические подтипы РМЖ	Нормальная беременность	Медицинский аборт	Угроза прерывания беременности
Люминальный А (n=140)	108 (76,9)	13 (7,6)*	19 (15,5)
Люминальный В HER2neu+ (n=196)	149 (76)	13 (6,6)*	34 (17,4)
Люминальный В HER2neu- (n=313)	191 (61)	21 (6,7)*	101 (32,3)
HER2neu+ (n=63)	54 (85)	6 (7,3)*	3 (7,7) ¹
ТНР (n=138)	113 (80,4)	16 (15,8)	9 (3,8) ¹

Примечание. * – различия достоверны в отношении ТНР ($p \leq 0,05$); ¹ – различия достоверны в отношении люминальных подтипов ($p < 0,05$).

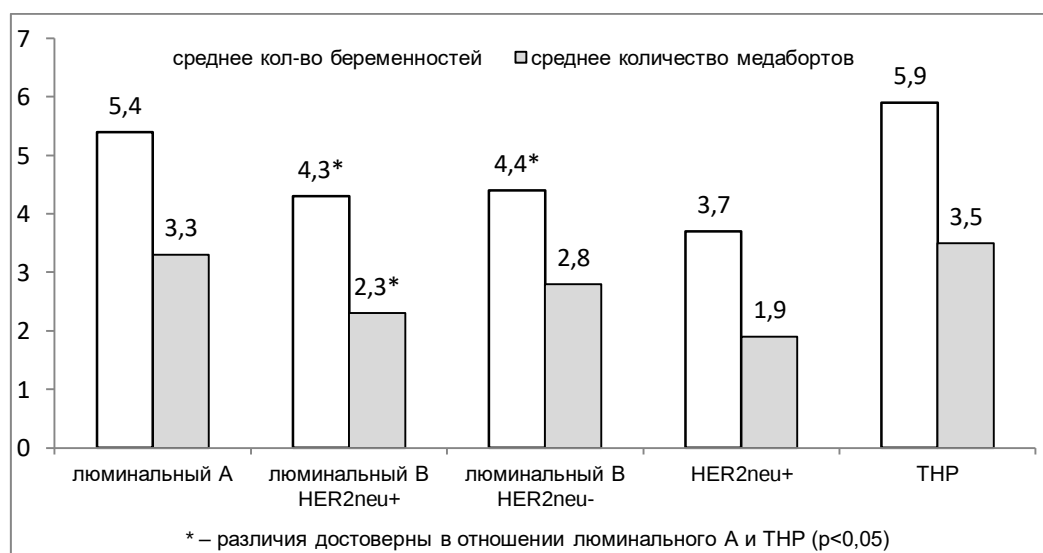


Рис. 4. Среднее количество беременностей и медицинских аборт в анамнезе у больных различными биологическими подтипами РМЖ, абс.

Следует отметить, что все вышесказанное выявлено нами только в отношении больных в пери- и постменопаузе. На наш взгляд, это говорит о том, что для реализации вклада этих факторов необходимо определенное время, а механизм развития люми-

нального А РМЖ у больных репродуктивной группы несколько иной. В этом наши данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что, например, степень влияния различных составляющих метаболического синдрома зависит от репродуктивно-

го статуса женщины. Так, в исследовании 2011 г. показано 75 % увеличение риска развития РМЖ у постменопаузальных женщин при наличии у них по крайней мере трех из четырех компонентов метаболического синдрома [21].

Люминальный В РМЖ среди обследованных нами больных встречался наиболее часто, а именно у 509 чел. (59,9 %), вне зависимости от менструального статуса. Данный биотип рака также относится к люминальной группе наравне с люминальным А РМЖ. Согласно исследованиям M.C.U. Cheang et al., прогноз заболевания при люминальном А РМЖ лучше, чем при люминальном В [22], который чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов и рецидивированием [23]. Таким образом, по клиническому течению люминальные подтипы существенно отличаются друг от друга. Логично предположить, что и пути реализации этих опухолевых процессов различны. Действительно, нарушения биохимии крови (гипергликемия, гиперхолестеринемия), столь выраженные у больных люминальным А РМЖ, у больных люминальным В, вне зависимости от HER2neu-статуса, отсутствуют (рис. 1). Соответственно, и частота встречаемости сопутствующей патологии у больных люминальным В РМЖ в пери- и постменопаузе не столь высока по сравнению с больными люминальным А подтипом (рис. 2). Отличие люминального А от люминального В подтипа проявляется и в различном влиянии репродуктивных факторов риска на развитие данных подтипов РМЖ. Как уже было отмечено, большое количество беременностей в сочетании с большим количеством медицинских абортот является фактором риска для развития люминального А подтипа ($F=3,039890$, $p=0,029483$), но не В, при котором этот фактор не является значимым вне зависимости от репродуктивного статуса (рис. 4). Исключение составляют больные люминальным В HER2neu- РМЖ в перименопаузе, у которых среднее количество медабортот в анамнезе сопоставимо с аналогичным показателем при люминальном А РМЖ

($p>0,1$). При этом угроза прерывания первой беременности является фактором риска развития всех люминальных подтипов РМЖ ($F=1,804980$, $p=0,046555$) (табл. 3). Отличительным моментом является самый молодой возраст на момент первой беременности у больных люминальным В подтипом вне зависимости от HER2neu-статуса, что было выявлено при сравнительном анализе, но при дальнейшем дисперсионном анализе утратило свою достоверность ($F=1,253437$, $p=0,290809$). Как и для люминального А подтипа, для В биотипов фактором риска является первичное бесплодие ($F=2,378073$, $p=0,040178$) (табл. 2). Все это справедливо только для больных в пери- и постменопаузе. Таким образом, люминальный В подтип вне зависимости от HER2neu-статуса уже не носит столь выраженного «гормонально-метаболического» характера, как люминальный А.

Заключение. Люминальный А РМЖ является в большей степени «гормонально-метаболическим» раком. Это справедливо только у женщин в пери- и постменопаузе, что, по всей вероятности, связано и с особенностями локального гормонального статуса этих опухолей [24–26]. Факторов, влияющих на развитие того или иного биотипа, в репродуктивной группе не выявлено. Для люминального В подтипа вне зависимости от репродуктивного статуса не установлено статистически значимых факторов риска. Понимание данной ситуации позволяет логично предположить, что коррекция имеющихся гормонально-метаболических нарушений, а также образа жизни у больных, получивших лечение по поводу люминального А РМЖ, может снизить риск активации опухолевого процесса. Что касается люминального В подтипа, то его неоднородность за счет наличия или отсутствия амплификации или гиперэкспрессии HER2neu, а также индекса пролиферативной активности не позволила выявить каких-либо достоверных факторов риска развития этого подтипа. По всей вероятности, он занимает промежуточное положение между люминальным А и нелюминальными РМЖ и нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Семглазов В.Ф., Имянитов Е.Н., Даиян Г.А. Молекулярно-генетические обоснования гетерогенности злокачественных опухолей. Медицинский академический журнал. 2009; 9: 37–40.
2. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2008; 109: 123–139.
3. Phipps, A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011; 20: 454–463.
4. Davis A.A., Kaklamani V.G. Metabolic Syndrome and Triple-Negative Breast Cancer: a new paradigm. Int. J. of Breast Cancer. 2012: 809291.
5. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В., Скрябин Н.А., Христенко К.Ю. Особенности лимфогенного метастазирования при люминальном А типе рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013; 2 (56): 41–44.
6. Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzienetal E., Maring B., Kutner S.E., Fulton R.S., Lee M.M., Ambrosone Ch.B., Caan B.J. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Research. 2009; 11 (3): R31.
7. Синкина Т.В., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф. Современные представления о факторах риска рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 1 (8): 87–93.
8. Шатова Ю.С. Клинико-эпидемиологические и гормонально-метаболические закономерности развития рака молочной железы у женщин в различные репродуктивные периоды жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2015. 45.
9. Christy A.R. Personalized medicine for breast cancer: it is a new day! The American Journal of Surgery. 2014; 207: 321–325.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб.: Сотис; 1995. 221.
11. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер; 2001. 656.
12. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. М.: ФОРУМ; 2008. 464.
13. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М.: ООО «Бином-Пресс»; 2008. 512.
14. Горяинова Е., Панков А., Платонов Е. Прикладные методы анализа статистических данных. М.: Высшая школа экономики (Государственный университет); 2012. 312 .
15. Гайятт Г., Ренни. Д. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. М.: Медиа Сфера; 2003. 382.
16. Рассел Д. Корреляция. М.: Озон; 2012. 80.
17. Кулаичев А. Методы и средства комплексного анализа данных. М.: Форум, Инфра-М; 2011. 512.
18. Capasso I., Esposito E., de Laurentiis M., Maurea N., Cavalcanti E., Botti G., Petrillo A., Montella M., D'Aiuto M., Coppola C., Crispo A., Grimaldi M., Frasci G., Fucito A., Ciliberto G., D'Aiuto G. Diabetology and metabolic syndrome. 2014; 6 (1): 105.
19. Litton J.K., Gonzalez-Angulo A.M., Warneke C.L. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4072–4077.
20. Maiti B., Kundranda M.N., Spiro T.P., Daw H.A. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 121: 479–483.
21. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Dal Malso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. Ann. Oncol. 2011; 22 (4): 884–889.
22. Cheang M.C.U., Chia S., Voduc D. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2009; 101: 736–750.
23. Yanagawa M., Ikemot K., Kawachi S., Furuya T. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. BMC Research Notes. 2012; 5: 376.
24. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования. 2013; 7: 560–564.
25. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Кучки-

на Л.П., Карнаухова В.С. Метаболиты эстрогенов в ткани опухоли и биологических жидкостях больных раком молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 10 (1): 126–127.

26. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F., Shatova Yu.S., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Karnaukhova V.S. Content of sex steroids and prolactin in tumor tissue in breast cancer. Journal of clinical oncology. 2014: e22238.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF LUMINAL BREAST CANCER AND POSSIBLE WAYS OF ITS PREVENTION

Yu.S. Shatova, L.N. Vashchenko, V.V. Tokmakov, A.N. Khugaeva

Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

e-mail: shat5@rambler.ru

The objective of the study is to examine the peculiarities of the luminal breast cancer (LBC) development in patients at different reproductive age considering various internal and external factors

Materials and Methods. The study included 850 LBC patients with failures of the menstruation. The information on the risk factors was obtained through examination, questionnaire, interview, and history study. Software packages «Statistical 7.0» and Medical (9.3.5.0) were used for data analysis.

Results. Patients with LBC type A, in comparison with patients with other LBC types, had more cases of hyperglycemia ($F=3.68103$, $p=0.012648$), hypercholesteremia ($F=2.10306$, $p=0.030929$), diabetes mellitus ($F=3.18476$, $p=0.021598$), hypertension ($F=2.83759$, $p=0.039285$), primary sterility ($F=1.804980$, $p=0.046555$), large number of pregnancies together with induced abortions ($F=3.039890$, $p=0.029483$). No significant special risk factors were identified for LBC type B.

Conclusions. LBC type A in peri- and postmenopausal women is mainly the "hormone-dependent metabolic" cancer. The correction of hormone-metabolic disorders and lifestyle in patients after special LBC type A treatment can lower the risk of LBC recurrence.

Keywords: breast cancer, risk factors, secondary prevention.

References

1. Semiglazov V.F., Imyanitov E.N., Dashyan G.A. Molekulyarno-geneticheskie obosnovaniy ageterogennosti zlokachestvennykh opukholey [Molecular and genetic study of malignant tumors heterogeneity]. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2009; 9: 37–40 (in Russian).
2. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109: 123–139.
3. Phipps A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20: 454–463.
4. Davis A.A., Kaklamani V.G. Metabolic Syndrome and Triple-Negative Breast Cancer: a new paradigm. *Int. J. of Breast Cancer*. 2012: 809291.
5. Zav'yalova M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perel'muter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V., Cherdyn'tseva N.V., Patalyak S.V., Skryabin N.A., Khristenko K.Yu. Osobennosti limfogennoy metastazirovaniya pri lyuminal'nom A tipe raka molochnoy zhelezy [Peculiarities of lymphatic metastasis at the luminal breast cancer type A]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2013; 2 (56): 41–44 (in Russian).
6. Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzienetal E., Maring B., Kutner S.E., Fulton R.S., Lee M.M., Ambrosone Ch.B., Caan B.J. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*. 2009; 11 (3): R 31.
7. Sinkina T.V., Petrova V.D., Lazarev A.F. Sovremennye predstavleniya o faktorakh riska raka molochnoy zhelezy [Modern views on breast cancer risk factors]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy*

- zhurnal. 2009; 1 (8): 87–93 (in Russian).
8. Shatova Yu.S. *Kliniko-epidemiologicheskie i gormonal'no-metabolicheskie zakonomernosti razvitiya raka molochnoy zhelezy u zhenshchin v razlichnye reproduktivnye periody zhizni* [Clinical, epidemiological, hormonal and metabolic patterns of breast cancer development in women at various reproductive age]: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Rostov-on-Don; 2015. 45 (in Russian).
 9. Christy A.R. Personalized medicine for breast cancer: it is a new day! *The American Journal of Surgery*. 2014; 207: 321–325.
 10. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Neoperativnaya ginekologiya* [Non-surgery gynecology]. St. Petersburg: Sotis; 1995. 221 (in Russian).
 11. Borovikov V.P. *STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. Dlya professionalov* [STATISTICA: Art of computer data analysis. Advanced]. St Petersburg: Piter; 2001. 656 (in Russian).
 12. Vukolov E.A. *Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu operatsiy s ispol'zovaniem paketov STATISTICA i EXCEL* [Theory of statistical analysis. Practitioner's Guide on Statistical Methods and Operations for STATISTICA and EXCEL]. Moscow: FORUM; 2008. 464 (in Russian).
 13. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh* [STATISTICA 6. Statistical data analysis]. Moscow: ООО «Binom-Press»; 2008. 512 (in Russian).
 14. Goryainova E., Pankov A., Platonov E. *Prikladnye metody analiza statisticheskikh dannykh* [Applied methods of statistical data analysis]. Moscow: Vysshaya Shkola Ekonomiki (Gosudarstvennyi Universitet); 2012. 312 (in Russian).
 15. Gayyatt G., Renni. D. *Printsiipy klinicheskoy praktiki, osnovannoy na dokazannom* [Principles of clinical practice based on proven facts]. Moscow: Media Sfera; 2003. 382 (in Russian).
 16. Rassel D. *Korrelyatsiya* [Correlation]. Moscow: Ozon; 2012. 80 (in Russian).
 17. Kulaichev A. *Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannykh* [Methods and tools for complex data analysis]. Moscow: Forum, Infra-M; 2011. 512 (in Russian).
 18. Capasso I., Esposito E., de Laurentiis M., Maurea N., Cavalcanti E., Botti G., Petrillo A., Montella M., D'Aiuto M., Coppola C., Crispo A., Grimaldi M., Frasci G., Fucito A., Ciliberto G., D'Aiuto G. *Diabetology and metabolic syndrome*. 2014; 6 (1): 105.
 19. Litton J.K., Gonzalez-Angulo A.M., Warneke C.L. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4072–4077.
 20. Maiti B., Kundranda M.N., Spiro T.P., Daw H.A. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 121: 479–483.
 21. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Dal Malso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2011; 22 (4): 884–889.
 22. Cheang M.C.U., Chia S., Voduc D. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 736–750.
 23. Yanagawa M., Ikemot K., Kawauchi S., Furuya T. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Research Notes*. 2012; 5: 376.
 24. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Shatova Yu.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P. *Uroven' polovykh gormonov i prolaktina v tkani zlokachestvennykh opukholey molochnoy zhelezy u bol'nykh raznogo vozrasta* [Sex steroids and prolactin level in breast tumor tissue in patients of various age]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 7: 560–564 (in Russian).
 25. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Shatova Yu.S., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Karnaukhova V.S. *Metabolity estrogenov v tkani opukholi i biologicheskikh zhidkostyakh bol'nykh rakom molochnoy zhelezy* [Estrogen metabolites in tumor tissue and biological fluids in patients with breast cancer]. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; 10 (1): 126–127 (in Russian).
 26. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F., Shatova Yu.S., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Karnaukhova V.S. Content of sex steroids and prolactin in tumor tissue in breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014; ASCO: e 22238.

