

СВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ОСОБЕННОСТЕЙ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Сазонов^{1,2}, А.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант^{1,2}

¹ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Proliferative processes and features of tumor cell receptor apparatus of the breast carcinoma

S.V. Sazonov^{1,2}, A.A. Brilliant¹, Yu.M. Brilliant^{1,2}

¹ Institute for Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Клеточное деление в опухолевой ткани связано не только со скоростью роста опухоли, но и ее ответом на проводимую химиотерапию. Выделяемые подтипы карциномы молочной железы существенно отличаются по прогнозу заболевания, однако до настоящего времени уровень пролиферативных процессов учитывается только при разделении люминальных вариантов. Цель исследования: проанализировать связь уровня пролиферативных процессов в опухолевой ткани карциномы молочной железы в разных подтипах опухоли, закономерности активности пролиферации и особенностей рецепторного аппарата клеток. В работе использовался материал 672 случаев инвазивного неспецифического типа карциномы молочной железы. Во всех случаях иммуногистохимическим методом исследован индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67, а также определены рецепторы стероидных гормонов ER, PR и HER-2/neu рецепторы. Все случаи были разделены на биологические подтипы согласно общепринятой классификации.

Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей люминального А подтипа составил $8,4 \pm 0,2\%$, люминального В (HER-2 положительный) подтипа – $28,8 \pm 2,5\%$, люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа – $32,3 \pm 1,0\%$, HER-2 гиперэкспрессированного подтипа – $39,0 \pm 2,2\%$, тройного негативного подтипа – $54,6 \pm 2,1\%$. Выявлены достоверные различия в уровне пролиферации между всеми исследуемыми группами опухолей ($p < 0,05$), за исключением групп опухолей люминального В (HER-2 отрицательный) и люминального В (HER-2 положительный) биологических подтипов ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более высоком уровне пролиферативных процессов в опухолевой ткани гормон-рецептор-негативных карцином молочной железы (биологические подтипы: HER2-гиперэкспрессированный и тройной негативный) по сравнению с люминальным А подтипом. Наиболее высокий уровень экспрессии Ki-67 обнаружен в карциномах молочной железы тройного негативного подтипа. Обнаруженные различия уровней пролиферации, установленные по уровню экспрессии Ki-67, между подтипами карциномы молочной железы, связанные с различиями в рецепторном аппарате опухолевых клеток, позволяют не только уточнить внутриклеточные механизмы регуляции пролиферации в опухолевой ткани, но и рекомендовать их учет как дополнительный диагностический критерий соответствия уровня пролиферации рецепторному статусу опухолевых клеток внутри каждого подтипа карциномы молочной железы.

Ключевые слова: пролиферативный индекс, пролиферация, Ki-67, карцинома молочной железы, биологические подтипы, иммуногистохимическое исследование.

Введение

Карцинома молочной железы (КМЖ) – одна из наиболее распространенных опухолей, являющаяся ведущей причиной смерти от рака среди женщин в экономически развитых странах [1]. Прогноз карциномы молочной железы зависит от двух групп

Cell division in tumor tissue is associated not only with the growth rate of the tumor, but also its response to ongoing chemotherapy. The isolated subtypes of breast carcinoma differ significantly in the prognosis of the disease, but up to now the level of proliferative processes is only taken into account when dividing the Luminal variants. The aim of the study was to analyze the relationship between the level of proliferative processes in the tumor tissue of breast carcinoma in different tumor subtypes, analyze the patterns of proliferation activity and the characteristics of the receptor apparatus of cells. Material investigated 672 cases of breast invasive carcinomas. In all cases investigated by immunohistochemistry proliferative activity index Ki-67 tumor, as well as steroid hormone receptors ER, PR, and HER-2 / neu receptor. All the cases were divided into biological subtypes according to the standard classification. Mean proliferation index Ki-67 group luminal subtype tumors equaled $8,4 \pm 0,2\%$, in the luminal (HER-2 positive) subtype – $28,8 \pm 2,5\%$, in the luminal (HER-2 negative) subtype – $32,3 \pm 1,0\%$, HER-2 positive subtype – $39,0 \pm 2,2\%$, triple negative subtype – $54,6 \pm 2,1\%$ tumors ($p < 0,05$), with the exception of groups in luminal tumors (HER-2 negative) and in the luminal (HER-2 positive) biological subtypes ($p > 0,05$). Significant differences in proliferation between all treatment groups. The lowest level of proliferation characteristic luminal subtype of breast carcinoma (8.4%), most proliferating tumors are triple negative subtype (Ki-67 = 54.6%). The results show low proliferation of tumors in luminal A subtype of breast carcinoma, as well as a high tumor proliferation in such biological subtypes as luminal B (HER2-positive), luminal B (HER2-negative), HER2 positive and triple negative, and the highest level of expression of Ki-67 observed in carcinomas of triple negative subtype. The observed differences in proliferation levels determined by the expression level of Ki-67 between the subtypes of the breast cancer associated with differences in the receptor apparatus of tumor cells allow us not only to clarify the intracellular mechanisms of cell proliferation in tumor tissue, but also to recommend taking them into account as an additional diagnostic criterion for matching the level Proliferation of the receptor status of tumor cells within each of the subtypes of the breast cancer.

Keywords: proliferative index, proliferation, Ki-67, breast cancer, biological subtypes, immunohistochemical study.

параметров: первые из них – времязависимые показатели, определяющие стадию рака: размер опухоли, ее клеточность, наличие регионарных или отдаленных метастазов; вторая группа определяет «внутренние» биологические особенности опухоли: гистологический тип, степень злокачественности,

e-mail: prof-ssazonov@yandex.ru

экспрессия рецепторов гормонов, факторов роста (HER-2) и другие молекулярно-биологические характеристики опухоли [2, 3].

В настоящее время используется ряд клеточных маркеров для определения особенностей назначаемой химиотерапии при карциноме молочной железы [1, 4]. Одним из таких маркеров является ядерный белок Ki-67, экспрессия которого отражает состояние клеточной пролиферации. Известно, что экспрессия Ki-67 закономерно изменяется в пределах всего клеточного цикла. Уровень белка считается низким в течении G1-периода, возрастает в S фазе и достигает максимума к G2-периоду, а в анафазе и телофазе митоза экспрессия Ki-67 значительно снижается и его количество в ядре клетки становится недостаточным для выявления иммуногистохимическим методом. Таким образом, белок Ki-67 является достаточно точным маркером, по которому можно судить о величине клеточной фракции роста в опухолевой ткани [4]. Считается, что степень пролиферации в опухолевой ткани карциномы молочной железы наряду с определением экспрессии стероидных рецепторов имеет прогностическое значение. Получены данные, свидетельствующие, что высокие значения показателей маркеров опухолевой пролиферации (высокий митотический и пролиферативный индексы, III степень злокачественности, уровень экспрессии Ki-67 > 20%) ассоциируются с большей вероятностью полного регресса опухоли в ответ на химиотерапию [2]. Другие исследования показали, что существует корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и степенью злокачественности опухоли, а также митотическим индексом. F. Penault-Llorca и соавт. (2003) установили, что пациенты, опухоли которых экспрессируют Ki-67 более чем в 50% клеток, имеют высокий риск развития рецидива заболевания [5].

На основании рекомендованной на 14th St. Gallen International Breast Cancer Congress (BCC, 2015) молекулярно-генетической классификации карциномы молочной железы сегодня выделяют 5 основных биологических подтипов, различающихся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [6, 7]. Учитывая ограниченное применение генетических методов исследова-

ния в лабораториях, разработана классификация, основанная на суррогатном иммуногистохимическом определении подтипов КМЖ, по сочетанию экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), HER-2 и Ki-67 (табл. 1).

Пролиферативную активность клеток КМЖ в настоящее время принято учитывать только при разделении гормон-рецептор-позитивных опухолей на luminal A и luminal B биологические подтипы (уровень экспрессии Ki-67 низкий и высокий соответственно). В остальных подтипах КМЖ считается, что уровень Ki-67 может быть любым и при их определении его значение можно не учитывать [7].

Цель работы – оценить состояние пролиферативных процессов в опухолевой ткани карциномы молочной железы с различным рецепторным статусом опухолевых клеток.

Материал и методы

В качестве объекта исследования в работе использовался материал 672 случаев инвазивного неспецифического типа карциномы молочной железы. Все пациенты перед операцией подписывали информированное согласие. Исследование получило одобрение ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (заседание этического комитета от 15 декабря 2015 г., п. 2).

Материал отобранных случаев анализировали с применением гистологического, иммуногистохимического, морфометрического и статистического методов.

Гистологический метод. Материал биопсий фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина в течение 1–2 сут., осуществлялась стандартная проводка по спиртам, заливка в парафин, формировались парафиновые блоки. Гистологические срезы с парафиновых блоков толщиной 4 мкм изготавливали на ротационном микротоме Microm HM340 с системой переноса срезов (MICROM Labor gerate GmbH, Германия). После удаления парафина из срезов производили обычную гистологическую окраску с помощью гематоксилина Майера и эозина и гематоксилин-пикрофуксином по методу Ван Гизона.

Таблица 1. Биологические подтипы инвазивной карциномы молочной железы, особенности рецепторного статуса клеток опухоли

Биологический подтип	Особенности рецепторного статуса клеток			
	ER	PR	HER-2	Ki-67
	Положительный, если окрашено >1% ядер опухолевых клеток	Положительный, если окрашено >1% ядер опухолевых клеток	Положительный, если оценка 3+ ИГХ или 2+ и амплификация методом FISH >2.0	Пороговое значение степени экспрессии
Luminal A	ER и (или) PR положительные		Отрицательный	Низкое <10%
Luminal B (HER-2 негативный)	ER и (или) PR положительные		Отрицательный	Высокое >20%
Luminal B (HER-2 позитивный)	ER и (или) PR положительные		Положительный	Любое
HER-2 гиперэкспрессированный	Отрицательные		Положительный	Любое
Тройной негативный	Отрицательные		Отрицательный	Любое

Иммуногистохимический метод. Все иммуногистохимические реакции выполнялись с использованием автостейнера «Ventana» (США) на положительно заряженных адгезивных стеклах Superfrost Plus (Thermo scientific, Германия). Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались антитела Rb Anti-Ki-67 (clone SP6, Spring, США). Определение экспрессии HER-2/neu на клетках опухоли осуществлялось с помощью моноклональных антител Ventana anti-Her/2neu (clone 4B5, Rabbit Monoclonal primary Antibody, Ventana, США), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли – с помощью моноклональных антител Confirm anti-Estrogen Receptor (clone SP1, Ventana, США) и Monoclonal Rb Anti-Progesterone Receptor (clone SP2, Spring, США).

Морфометрический метод. Уровень пролиферативной активности определяли по процентному отношению числа окрашенных и неокрашенных к Ki-67 ядер клеток опухоли. Учитывали только ядерное окрашивание, без учета его интенсивности и особенностей прокрашивания. Подсчет проводился при увеличении $\times 400$ оптического микроскопа. При диффузном распределении окрашивания изучали нескольких случайно выбранных полей зрения среза опухоли. При значительной гетерогенности опухоли обязательно включали в исследование участки с наибольшим уровнем экспрессии Ki-67. В каждом срезе оценивали не менее 600 опухолевых клеток [8, 9].

Уровень экспрессии ER и PR определяли по шкале Allred от 0 до 8 баллов, учитывающей одновременно количество окрашенных ядер опухолевых клеток и интенсивность их окраски [10].

Оценка уровней мембранной экспрессии HER-2/neu в опухолевых клетках производилась в соответствии с общими принципами по шкале от 0 до 3+ [11].

Оценку иммуногистохимических реакций осуществляли на микроскопе «ImagerM» (Zeiss, Германия).

Статистический метод. Статистический анализ данных проводился согласно общепринятым мето-

дам с использованием лицензионной программы «StatSoft Statistica Base 12». Для проверки данных на нормальность распределения применялся критерий Шапиро – Уилка. В каждой группе исследования определялось среднее арифметическое значение Ki-67 (M), стандартная ошибка среднего арифметического (m), а также доверительный интервал для среднего (ДИ). Для выявления достоверности различий между двумя выборками применялся критерий Стьюдента.

Результаты

В соответствии с классификацией, учитывающей молекулярно-биологические особенности клеток карциномы молочной железы и основанной на определении экспрессии ER, PR, HER-2/neu и уровня индекса пролиферации (ИП), оцениваемого по степени экспрессии в опухолевой ткани Ki-67, все случаи были разделены на люминальный А (ER+, HER-2-, Ki-67 < 10%), люминальный В, HER-2 положительный (ER+, HER-2+, Ki-67 > 20%), люминальный В, HER-2 отрицательный (ER+, HER-2-, Ki-67 > 20%), HER-2 гиперэкспрессированный (ER-, HER-2+, Ki-67 – любой), тройной негативный (ER-, HER-2-, Ki-67 – любой) биологические подтипы [6, 7].

При анализе распределения случаев по подтипам (рис. 1) было выявлено, что к люминальному А подтипу относятся – 226 (38%) случаев, люминальному В (HER-2 отрицательный) подтипу – 181 (25%) случаев, люминальному В (HER-2 положительный) подтипу – 52 (7%) случаев, HER-2 гиперэкспрессированному подтипу – 69 (10%) случаев, тройному негативному подтипу – 144 (20%) случаев.

Данные анализа уровня пролиферативной активности опухолевых клеток КМЖ разных биологических подтипов на основании подсчета ИП Ki-67 представлены в таблице 2. В каждой исследуемой группе определено минимальное и максимальное значение индекса Ki-67.

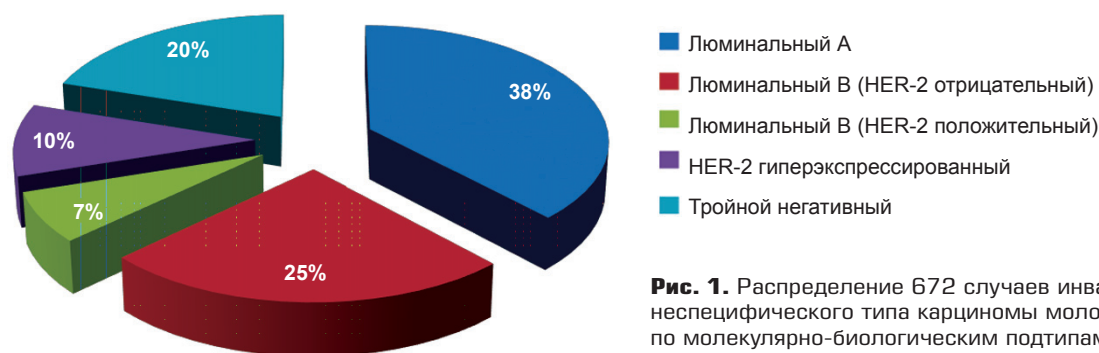


Рис. 1. Распределение 672 случаев инвазивного неспецифического типа карциномы молочной железы по молекулярно-биологическим подтипам, %

Таблица 2. Диапазон значений индекса пролиферации Ki-67 в опухолевых клетках разных биологических подтипов инвазивной карциномы молочной железы

Биологический подтип	Минимальное значение Ki-67	Максимальное значение Ki-67
Люминальный А	1%	10%
Люминальный В (HER-2 положительный)	20%	90%
Люминальный В (HER-2 отрицательный)	20%	90%
HER-2 гиперэкспрессированный	5%	90%
Тройной негативный подтип	20%	97%

Проведение статистического исследования позволило установить некоторые закономерности состояния пролиферативных процессов в клетках опухолевой ткани инвазивной карциномы молочной железы в зависимости от определяемого молекулярно-биологического подтипа и различий рецепторного аппарата клеток опухоли. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей люминального А подтипа (рис. 2А) равен $8,4 \pm 0,2\%$, а для генеральной совокупности случаев люминального А подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ = 7–9%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей люминального В (HER-2 положительный) подтипа (см. рис. 2Б) составил $28,8 \pm 2,5\%$, для генеральной совокупности случаев люминального В (HER-2 положительный) подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ = 23–33%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа (см. рис. 2В) равняется $32,3 \pm 1,0\%$, для генеральной совокупности случаев люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ = 30–34%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей HER-2 гиперэкспрессированного подтипа (см. рис. 2Г) определен как $39,0 \pm 2,2\%$, при этом для генеральной совокупности случаев HER-2 гиперэкспрессированного подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ = 34–43%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей тройного негативного подтипа (см. рис. 2Д) составляет $54,6 \pm 2,1\%$,

а для генеральной совокупности случаев тройного негативного подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ = 50–58%. Выявлены достоверные различия в уровне клеточной пролиферации между всеми исследуемыми группами опухолей, за исключением групп опухолей люминального В (HER-2 отрицательный) и люминального В (HER-2 положительный) биологических подтипов. Закономерности изменения уровня индекса пролиферации Ki-67 в зависимости от биологического подтипа опухоли отражены на рис. 3.

Обнаружено, что наименьший уровень клеточной пролиферации характерен для люминального А подтипа КМЖ (среднее значение – 8,4%), наибольший уровень пролиферации – в ткани опухолей, относящихся к тройному негативному подтипу, средний уровень индекса пролиферации в данной группе достигает 54,6%. Уровень клеточной пролиферации в группе опухолей люминального А подтипа ниже на 20%, чем в аналогичной группе люминального В (HER-2 положительный) подтипа, на 24% ниже, чем в группе опухолей люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа, на 31% ниже, чем в группе HER-2 гиперэкспрессированного подтипа и на 46% ниже, чем в аналогичной группе тройного негативного подтипа ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий между уровнями экспрессии Ki-67 в группах люминального В (HER-2 позитивный) и люминального В (HER-2 негативный) подтипов ($p > 0,05$). Уровень клеточной пролиферации в случаях, относящихся к люминальному В (HER-2 позитивный) подтипу достоверно ниже, чем в аналогичных группах HER-2 гиперэкспрессированного и тройного негативного подтипов на 10 и 26% соответственно ($p < 0,05$). Уровень экспрессии Ki-67 КМЖ люминального

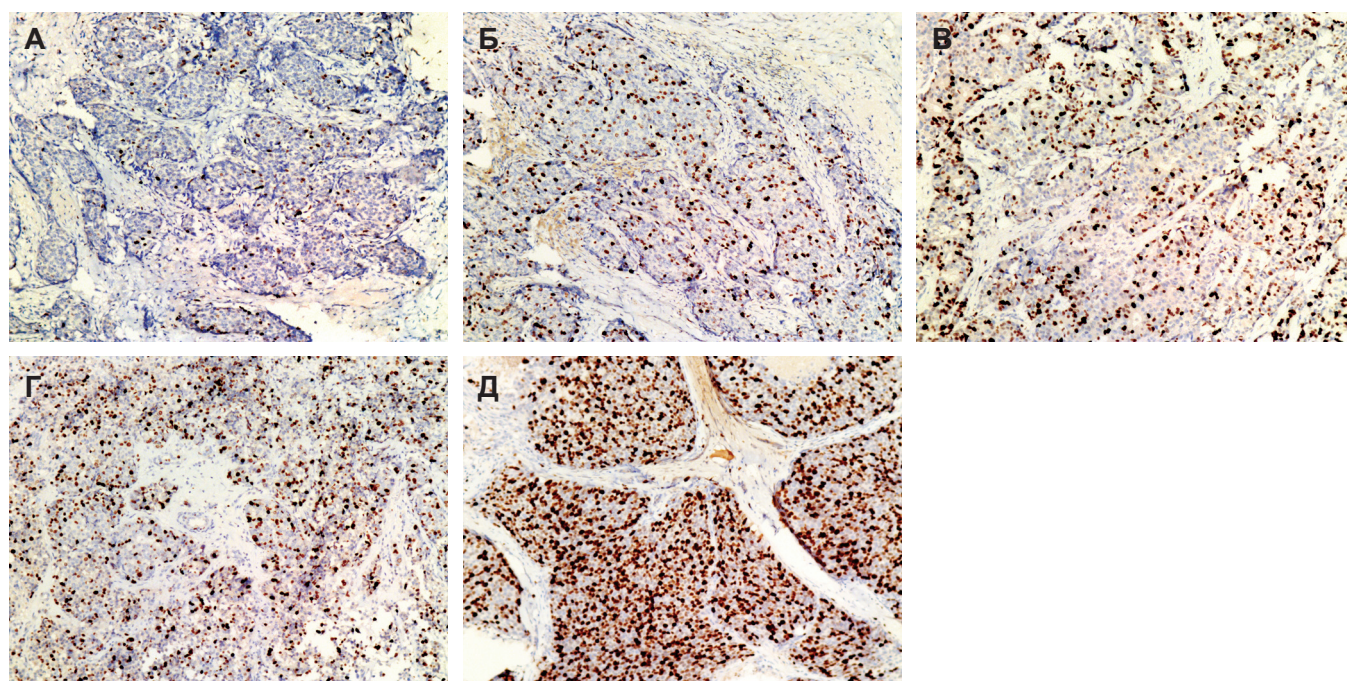


Рис. 2. Ядерная экспрессия Ki-67:

А – люминальный А подтип инвазивной карциномы молочной железы, ИП – 7%;
 Б – люминальный В (HER-2 позитивный) подтип инвазивной карциномы молочной железы, ИП – 26%;
 В – люминальный В (HER-2 негативный) подтип инвазивной карциномы молочной железы, ИП – 32%; Г – HER-2+ гиперэкспрессированный подтип инвазивной карциномы молочной железы, ИП – 38%;
 Д – тройной негативный подтип карциномы молочной железы, ИП – 92%. ИГХ, реакция HRP/DAB, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. $\times 100$

В (HER-2 негативный) подтипа также достоверно ниже, чем в группах опухолей HER-2 гиперэкспрессированного и тройного негативного подтипов на 7 и 22% соответственно ($p < 0,05$). Уровень экспрессии

индекса пролиферации в группе случаев HER-2 гиперэкспрессированного подтипа – достоверно ниже аналогичного показателя в группе случаев тройного негативного подтипа на 16% ($p < 0,05$).

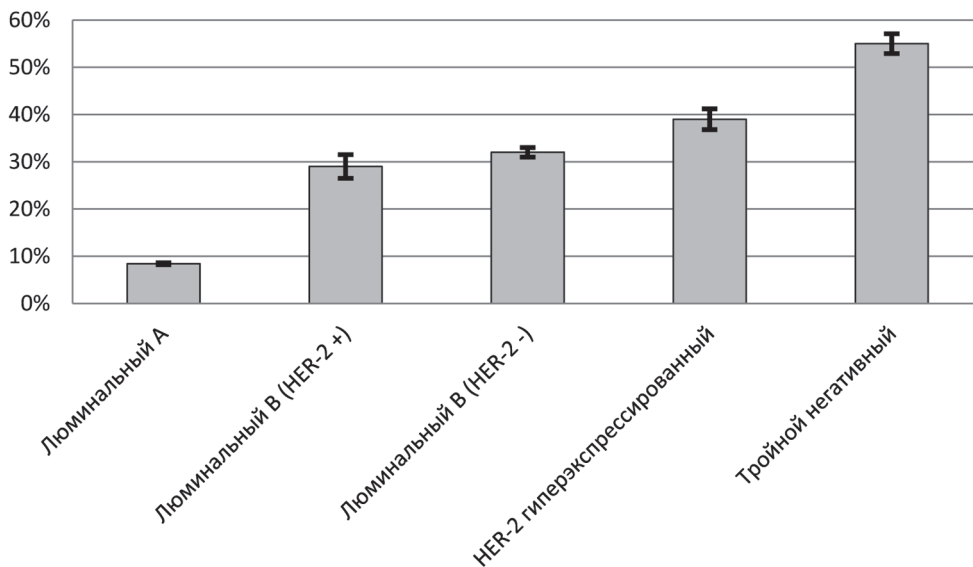


Рис. 3. Среднее значение ИП по Ki-67 в клетках опухолевой ткани биологических подтипов карциномы молочной железы

Обсуждение

Пролиферация опухолевых клеток карциномы молочной железы в первую очередь регулируется через внутриклеточный сигнальный путь RAS/RAF/MEK/ERK [12], реализация которого связана одновременно как с тирозинкиназными рецепторами (HER-2), так и с активностью эстрогенового сигнального пути и наличием рецепторов ER (рис. 4).

Внутриклеточные взаимодействия в рамках указанного сигнального пути играют основную роль в регуляции уровня пролиферации клеток опухолевой ткани карциномы молочной железы любых биологических подтипов. Из-за исчезновения рецепторов к ER и PR на опухолевых клетках они выходят из-под контроля регуляторных факторов, что приводит к более активному вступлению клеток опухоли в пролиферацию, в результате чего большинство их входят в митотический цикл и находятся в его разных фазах.

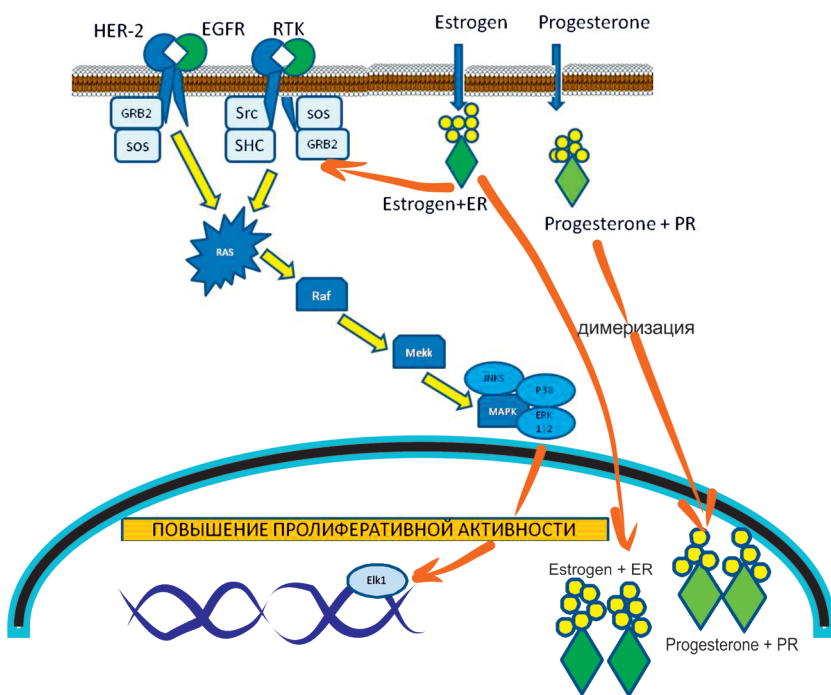


Рис. 4.

Внутриклеточные механизмы регуляции транскрипции и пролиферации в опухолевой клетке карциномы молочной железы [по 13 с изменениями/дополнениями]: Ki-67 – ядерный белок, маркер клеточной пролиферации; Estrogen – эстроген; ER – рецептор к эстрогену; Progesterone – прогестерон; PR – рецептор к прогестерону; EGFR – трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); HER-2/neu – мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста; ER α Ks – внеклеточные регуляторные киназы (extracellular regulated kinases); MAPK – митоген-активированные протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase); RAF – серин/треонин-специфичные протеинкиназы, участвуют в RAS-RAF-MEK каскаде передачи сигнала; ELK1 – активатор транскрипции (transcription activator); SRE – Serum response factor

Количество клеток, экспрессирующих в ядрах Ki-67, достоверно увеличивается при опухолевой трансформации по сравнению с уровнем пролиферации в обычном люминальном эпителии молочной железы. Уровень пролиферативных процессов, экспрессия рецепторов в люминальном эпителии в норме циклически изменяется во время овариально-менструального цикла женщины в связи с колебаниями в ее крови концентрации женских половых гормонов. Уровень пролиферации в опухолевой ткани при КМЖ также в первую очередь связан с особенностями рецепторного аппарата клеток. Индекс клеточной пролиферации по Ki-67 в ткани гормон-рецептор-позитивной КМЖ является относительно низким (менее 10%) для люминального А подтипа и достоверно более высоким для люминального В подтипа, что отражено в общепринятой на сегодняшний день молекулярно-генетической классификации. В результате формируется две группы КМЖ, достоверно отличающиеся по среднему уровню пролиферации в ткани опухоли (средние уровни клеточной пролиферации $8,4 \pm 0,2\%$, и $28,8 \pm 2,5\%$, соответственно).

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о достоверно более высоком уровне пролиферативных процессов в опухолевой ткани гормон-рецептор-негативных карцином молочной железы по сравнению с гормон-рецептор-позитивными подтипами. В первую очередь это относится к опухолям, клетки которых экспрессируют HER-2 рецептор. Ген *Her-2/neu*, расположенный на длинном плече хромосомы 17 (17q12-q21), кодирует трансмембранный протеин массой 185 кДа с выраженной тирозинкиназной активностью. Белковый продукт гена относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), вовлеченных в актива-

цию сигнальных путей регуляции нормального роста и развития ткани молочной железы. Гиперэкспрессия протоонкогена *Her-2/neu* выявляется при карциноме молочной железы, при использовании иммуногистохимического метода исследования почти в 20% случаев, и всегда сопровождается повышением уровня клеточной пролиферации (средний уровень пролиферации по Ki-67 составляет $39,0 \pm 2,2\%$). Однако достоверно наиболее высокий уровень клеточной пролиферации по экспрессии Ki-67 обнаружен в случаях, относящихся к тройному негативному подтипу карциномы молочной железы (средний уровень экспрессии составляет $54,6 \pm 2,1\%$), опухолевые клетки которой не несут рецепторов к стероидным гормонам и эпидермальному фактору роста HER-2, в результате чего контролирующее влияние последних на пролиферативные процессы в опухолевых клетках исчезает.

Обнаруженные различия уровней пролиферации, установленные по уровню экспрессии Ki-67, между подтипами КМЖ, связанные с различиями в рецепторном аппарате опухолевых клеток, позволяют не только уточнить внутриклеточные механизмы клеточной пролиферации в опухолевой ткани, но и рекомендовать учет их как важный дополнительный диагностический критерий соответствия уровня пролиферации рецепторному статусу опухолевых клеток внутри каждого подтипа КМЖ.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов. Финансирование исследования осуществлялось за счет средств ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. Санкт-Петербург: АБВ-пресс; 2013.
2. Бондарева В.А., Шпилька И.С. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и p53 в опухолях молочной железы. Морфология 2007; 1(1): 40-4.
3. Sazonov S., Brilliant A., Brilliant Y. Proliferation of cancer stem cells in triple negative breast cancer. The Breast 2017; 32 Suppl 1: 29-30.
4. Сазонов С.В. ИГХ диагностика рака молочной железы. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013.
5. Penault-Llorca F., Cayre A., Mishellany F.B. et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. Int. J. Oncol. 2003; 22(6): 1319-25.
6. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. Ecanermedicalscience 2015; 9: 518-29.
7. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. Рак молочной железы. М.: Практическая медицина; 2014.
8. Фадеев Ф.А., Луговец Д.В., Улитко М.В. и др. Влияние состава ростовой среды и концентрации фетальной сыворотки на

пролиферативную активность фибробластов. Гены и клетки 2016; 11(4): 75-9.

9. Jalava P., Kuopio T., Juntti-Patinen L. et al. Ki-67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki-67 immunoreactivity and standardized mitotic index. Histopathology 2006; 48(6): 674-82.

10. Hammond M.E.H., Hayes D.F., Wolff A.C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Journal of oncology practice 2010; 6(4): 195-7.

11. Bilous M., Dowsett M., Hanna W. et al. Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines. Mod. Pathol. 2003; 16(2): 173-82.

12. Yu Z., Ye S., Hu G. et al. The RAF-MEK-ERK pathway: targeting ERK to overcome obstacles to effective cancer therapy. Future Med. Chem. 2015; 7(3): 269-89.

13. Новикова Е.А., Кодинцев А.Н., Сазонов С.В. и др. Экспрессия фермента топоизомеразы-II альфа в молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки 2016; 4: 30-7.

Поступила: 10.07.2017