

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО ОЧАГА И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владимир Константинович БОЖЕНКО¹, Иван Дмитриевич ТРОЦЕНКО²,
Елена Александровна КУДИНОВА¹, Сергей Гаспарович ВАРДАНЯН¹,
Маргарита Владимировна ЗАХАРЕНКО¹, Владимир Алексеевич СОЛОДКИЙ¹,
Мария Владимировна МАКАРОВА²

¹ *Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России*
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

² *Российский университет дружбы народов*
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Назначение системного лечения у больных раком молочной железы (РМЖ) основано в большей степени на молекулярных характеристиках первичной опухоли, однако многие клинические рекомендации предлагают исследование также метастатических очагов с оценкой их рецепторного статуса (рецепторов эстрогена (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), рецепторов эпидермального фактора роста человека Her2/neu). Это обусловлено тем, что по данным многочисленных исследований несоответствие статуса первичной опухоли и вторичных узлов может достигать высоких показателей: 3–54 % для РЭ, 5–78 % для РП и 0–34 % для Her2/neu. В то же время все больше данных свидетельствуют о несовершенстве иммуногистохимического анализа и необходимости изучения дополнительных параметров для повышения качества диагностики больных РМЖ. **Материал и методы.** Выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое изучение опухолевой ткани первичного узла и аксиллярных лимфатических узлов у 199 больных РМЖ (T1-3N0-3M0) по стандартным методикам, также проводилось исследование методом ПЦР с обратной транскрипцией с выявлением экспрессии 24 генов. **Результаты.** Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого и пораженных аксиллярных лимфатических узлов составила 26 (26 %) из 99 случаев. Наиболее часто различия отмечались в случаях РМЖ с люминальным типом А – 13 случаев (50 %). По результатам сравнительного ПЦР-анализа опухолевой ткани основного опухолевого узла и пораженных регионарных лимфатических узлов статистически значимыми являлась лишь экспрессия рецепторов CD68, ERSR1, GRB7 и MMD11. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости комплексного подхода и проведения дополнительных методов диагностики РМЖ, что, несомненно, повысит качество планирования и эффективность системного лечения у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, ПЦР с обратной транскрипцией, экспрессия генов, молекулярные подтипы.

Автор для переписки: Варданян С.Г., e-mail: Bimmer007@list.ru

Для цитирования: Боженко В.К., Троценко И.Д., Кудинова Е.А., Варданян С.Г., Захаренко М.В., Солодкий В.А., Макарова М.В. Сопоставительный анализ молекулярно-генетических характеристик первичного опухолевого очага и метастатических лимфатических узлов при раке молочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 68–75. doi: 10.15372/SSMJ20190508.

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF PRIMARY TUMOR AND METASTATIC LYMPHATIC NODES IN BREAST CANCER

Vladimir Konstantinovich BOZHENKO¹, Ivan Dmitrievich TROTSSENKO²,
Elena Alexandrovna KUDINOVA¹, Sergey Gasparovich VARDANYAN¹,
Margarita Vladimirovna ZAKHARENKO¹, Vladimir Alekseevich SOLODKIY¹,
Mariy Vladimirovna MAKAROVA²

¹ *Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Minzdrav of Russia*
117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86

² *University of Peoples' Friendship*
117198, Moscow, Mikluho-Maklay str., 6

The purpose of systemic treatment in patients with breast cancer is based largely on the molecular characteristics of the primary tumor, but many clinical recommendations suggest also the study of metastatic nodes with an assessment of their receptor status (estrogen receptor ER, progesterone receptor RP, human epidermal growth factor receptor 2 Her2/neu). This is due to the fact that according to numerous studies, the discrepancy between the status of the primary tumor and the secondary nodes can reach high rates: 3–54 % for ER, 5–78 % for RP, and 0–34 % for Her2/neu. At the same time, more and more data actively demonstrate the imperfection of immunohistochemical analysis and the need to study additional parameters to improve the quality of diagnosis of patients with breast cancer. **Material and methods.** A morphological and immunohistochemical study of the tumor tissue of the primary node and axillary lymph nodes was performed in 199 patients with breast cancer (T1-3N0-3M0) using standard methods, and RT-PCR was also studied with the expression of 24 genes. **Results.** The incidence of differences between the molecular phenotypes of the main tumor and metastatic axillary lymph nodes was 26 (26 %) of 99 cases. Most often, differences were noted in cases of breast cancer with luminal A type – 13 cases (50 %). According to the results of a comparative PCR analysis of tissue samples from the primary tumor and metastatic regional lymph nodes, only the expression of the CD68, ERSR1, GRB7 and MMD11 receptors was statistically significant. **Conclusion.** The results indicate the need for an integrated approach and additional methods for the diagnosis of breast cancer, which will undoubtedly improve the quality of planning and the effectiveness of systemic treatment in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, immunohistochemical study, reverse transcription PCR, gene expression, molecular subtypes.

Correspondence author: Vardanyan S.G., e-mail: Bimmer007@list.ru

Citation: Bozhenko V.K., Trotsenko I.D., Kudinova E.A., Vardanyan S.G., Zakharenko M.V., Solodkiy V.A., Makarova M.V. Molecular-genetic characteristics of primary tumor and metastatic lymphatic nodes in breast cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 68–75. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190508.

Определение прогноза и тактики системного лечения (химиотерапия, гормональная терапия и таргетная терапия) у больных как операбельным, так и метастатическим раком молочной железы (РМЖ) во многом определяются пятью молекулярными подтипами, к которым относятся люминальный тип А, люминальные Her2-позитивный и Her2-негативный типы В, а также Her2-позитивный и трижды негативный подтип опухоли [2, 6]. Главными критериями для отнесения к тому или иному подтипу являются экспрессия стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) (РЭ и РП), статус рецептора эпидермального фактора роста человека Her2/neu, а также маркер клеточной пролиферации Ki-67 [5]. Общая частота Her2/neu-экспрессирующих опухолей составляет 20–22 % (в диапазоне 9–74 %), частота гормонпозитивного рака – 50–70 % [4, 18].

Как правило, назначение системного лечения основано в большей степени на оценке первичной опухоли, однако многие клинические рекомендации предлагают исследование также метастатических очагов с оценкой их рецепторного статуса (РЭ, РП, Her2/neu) [9, 10]. Это обусловлено тем, что по данным многочисленных исследований несоответствие статуса первичной опухоли и вторичных узлов может достигать высоких показателей: 3–54 % для РЭ, 5–78 % для РП и 0–34 % для Her2/neu [11, 17].

Традиционно для определения рецепторного статуса и маркера клеточной пролиферации используется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, для Her2/neu в сомнительных случаях (категория 2+) дополнительно выполняется флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-анализ) [13–15]. Основными недостатками данных методик являются вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, возможность субъективного фактора, проявляющегося в нарушении методологии приготовления препаратов и интерпретации полученных результатов, а также невозможности проведения ряда исследований во многих лабораториях на территории Российской Федерации. Однако к наиболее важному недостатку технологии ИГХ-типирования относится неточность полученных результатов [12]. Так, например, результатами М. Cianfrocca et al. [7] продемонстрировано, что только 73 % злокачественных опухолей молочной железы с наличием экспрессии рецептора эстрогена относятся к люминальным А и В подтипам, что, несомненно, диктует необходимость разработки и внедрения дополнительных методов диагностики, в частности анализа экспрессии различных генов [7, 8]. В настоящее время на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России разработана отечественная мультигенная модель, определяемая

методом ПЦР, с включением генов, отвечающих за основные механизмы жизнедеятельности опухолевой клетки: клеточная пролиферация, апоптоз, клеточная дифференцировка и межклеточное взаимодействие [1, 3].

Целью настоящего исследования является сопоставление молекулярных характеристик первичного опухолевого узла и метастатических аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы по результатам ИГХ-исследования, а также анализ экспрессии 24 генов в вовлеченных в процесс лимфатических узлах с помощью метода ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 199 больных РМЖ (Т1-3N0-3M0), получавших лечение на базе хирургического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. Всем пациентам проводилось морфологическое и ИГХ-исследование операционного материала (основного опухолевого узла и аксиллярных лимфатических узлов) по стандартной методике с определением гистологического типа опухоли, степени ее злокачественности, рецепторного статуса (экспрессия РЭ, РП и Her2/neu), а также маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей мо-

лочной железы» (ВОЗ, 2012). Оценка степени злокачественности опухоли выполнялась в соответствии с критериями Elston-Ellis. При проведении ИГХ-исследования применялись антитела PA0151, клон 6F11, «Leica Microsystems», Германия (для определения экспрессии РЭ), PA0312, клон 16, «Leica Microsystems» (для определения экспрессии РП), A0485, «Dako», Дания (для определения экспрессии Her2/neu) и PA0118, клон MM1, «Leica Microsystems» (для определения экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67).

Пролиферативная активность определялась в ядрах опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67. Экспрессия рецепторов к половым гормонам оценивалась полуколичественным способом по шкале Оллреда, подсчету подвергалась только ядерная реакция. Положительной считалась экспрессия РЭ и РП при суммарном количестве баллов более 3. Оценка экспрессии Her2/neu выполнялась согласно рекомендациям [16] с учетом только инвазивного компонента опухоли. В сомнительных случаях (категории Her2 2+) проводился FISH-анализ (флуоресцентная гибридизация *in situ*) по стандартной методике. По результатам иммуногистохимического анализа больных распределяли на молекулярно-биологические подтипы согласно рекомендациям RUSSCO от 2018 г. (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода ОТ-ПЦР проводилось в научно-исследовательском отделе молекулярной

Таблица 1. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ

Table 1. Molecular-biological subtypes of breast cancer

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	<i>Наличие всех факторов:</i> РЭ положительный РП высокий (> 20 %) Her2/neu отрицательный Ki-67 низкий (< 20%)
Люминальный В (Her2-отрицательный)	РЭ положительный Her2/neu отрицательный <i>и наличие одного из следующих факторов:</i> РП низкий (< 20 %) Ki-67 высокий (> 30 %)
Люминальный В (Her2 положительный)	РЭ положительный Her2/neu положительный РП любые Ki-67 любой
Her2-позитивный (не люминальный)	Her2/neu положительный РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный рак	РЭ, РП, Her2/neu отрицательные (тройной негативный протоковый)

биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Свежеполученный операционный материал основного опухолевого узла и удаленной аксиллярной клетчатки изучался в несколько этапов: выделение мРНК из полученной ткани, реакция ОТ-ПЦР и непосредственно проведение ПЦР в реальном времени. На этапе выделения РНК использовались коммерческие наборы RNeasy производства «Qiagen» (США). Исследуемый материал обрабатывался в соответствии с протоколом компании-производителя. Объем конечного раствора составлял 60 мкл со средней концентрацией РНК в нем 35–40 мкг/мл. После получения РНК немедленно проводился этап обратной транскрипции, для чего использовали реактивы НПФ «ДНК-Технология». Реакцию амплификации генов ставили в разных пробирках в двух повторах. Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл – 80 °С 30 с, 94 °С 1 мин; 50 циклов – 94 °С 10 с, 64 °С 20 с, использовали приборы «ДТ-322» и «ДТ-964» производства НПФ «ДНК-Технология». Уровень флуоресценции измеряли на каждом цикле при температуре 64 °С.

Исследуемая панель включала 24 гена (21 функциональный и 3 контрольных), которые были разделены в различные функциональные группы, позволяющие оценить основные биологические характеристики опухолевых клеток: контроль пролиферации (*KI67*, *CCND1*, *MYC*, *P16^{ink4A}*, *PTEN*, *MYBL2*, *STK15*, *CCNB1*), контроль апоптоза (*BIRC5*, *TERT*, *BCL2*, *BAG1*, *NDRG1*), клеточная дифференцировка/рецепторы (*ESR1*, *PGR*, *HER2*, *GRB7*, *MGB1*), клеточная адгезия (*MMP11*, *CTSL2*), маркер активированных макрофагов (CD68) и контрольные гены (*B2M*, *GUSB*, *HPRT1*).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием па-

раметрического и непараметрического анализа, а также кластерного и дискриминантного анализа. Различие считалось достоверным в тех случаях, когда вероятность различия составляла более 95 % (при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам морфологического исследования операционного материала у 100 (51 %) больных не выявлено метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (N0), у 39 (19 %) больных отмечалось вовлечение в процесс от 1 до 3 лимфатических узлов (N1), у 40 (20 %) – 4–9 лимфатических узлов (N2), у 20 (10 %) – 10 лимфатических узлов и более (N3). Следующим этапом являлось изучение распределения больных РМЖ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов, которое показало преобладание пациентов с люминальным типом А и трижды негативным раком (26 и 24 соответственно) без метастатического поражения (табл. 2).

Результаты распределения больных РМЖ с метастатическим поражением лимфатических узлов в зависимости от молекулярного подтипа опухоли по данным ИГХ-исследования представлены в табл. 3. Наибольшее количество случаев отмечалось при люминальном А и люминальном В Her2-негативном типах (33 и 29 % соответственно), меньшее – при люминальном В Her2-позитивном типе (9 %), что, вероятно, обусловлено небольшим количеством пациентов в данной группе. Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого и пораженных аксиллярных лимфатических узлов составила 26 (26 %) из 99 случаев (табл. 4). Наиболее часто различия отмечались в случаях РМЖ с люминальным типом А – 13 случаев (50 %).

Параллельно был выполнен сравнительный ПЦР-анализ опухолевой ткани основного опу-

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ и состояния регионарных лимфатических узлов, n

Table 2. Distribution of patients depending on the molecular subtype of breast cancer and the state of regional lymph nodes in patients, n

Молекулярный подтип	N0	N1	N2	N3
Люминальный тип А	26	16	14	3
Люминальный В (HER2-негативный)	23	14	10	5
Люминальный В (HER2-позитивный)	11	1	4	3
Трижды негативный рак	24	5	8	4
HER2-позитивный рак	16	3	4	5
Всего	100	39	40	20

Таблица 3. Молекулярные фенотипы опухоли в метастатических лимфатических узлах по результатам ИГХ-исследования у больных РМЖ

Table 3. Tumor molecular phenotypes in metastatic lymph nodes according to the results of an immunohistochemical study in patients with breast cancer

Молекулярный подтип РМЖ	Количество случаев	
	<i>n</i>	%
Люминальный тип А	33	33
Люминальный В (HER2-негативный)	29	29
Люминальный В (HER2-позитивный)	8	9
Трижды негативный рак	17	17
HER2-позитивный рак	12	12
Всего	99	100

холевого узла и пораженных регионарных лимфатических узлов, по результатам которого статистически значимой являлась лишь экспрессия рецепторов CD68, ERSR1, GRB7 и MMD11. Стоит отметить, что степень достоверности экспрессии генов *CTSL2*, *MYC* и *PTEN* составляла менее 0,1 (табл. 5).

Выбор адекватной системной терапии у больных РМЖ является залогом успешного лечения, проявляющегося увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости. К сожалению, существующая в настоящее время тенденция анализа только первичного опухолевого узла не оправдывает себя в отношении адекватности планирования предстоящей терапии. В связи с этим все большее внимание в мировом сообществе направлено на необходимость совокупного анализа молекулярных характеристик как основной опухоли, так и метастатических очагов.

Наиболее существенным результатом, полученным в данной работе, явилась достаточно

высокая частота расхождения результатов молекулярного типирования основного опухолевого узла и метастатических регионарных лимфатических узлов с наибольшим количеством различий при люминальном типе А РМЖ, имеющем изначально благоприятные характеристики и не требующем в большинстве случаев дополнительных методов системного воздействия помимо гормональной терапии. Тем не менее экспрессия таких важных для молекулярного типирования и прогноза заболевания генов, как *KI67*, *TERT*, *HER2* и *EGFR*, в исследуемых фрагментах ткани первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов не различалась, что также могло быть обусловлено отсутствием использования методов микродиссекции в подготовке препаратов. Однако полученные результаты еще раз подтверждают несовершенство распределения РМЖ только на основании данных ИГХ-исследования и диктуют необходимость применения дополнительных методов диагностики.

Таблица 4. Частота различий молекулярных фенотипов основного опухолевого узла и пораженных лимфатических узлов, определяемых методом ИГХ, у больных РМЖ

Table 4. The frequency of differences in molecular phenotypes of the main tumor node and the affected lymph nodes determined by the immunohistochemistry in patients with breast cancer

Молекулярный фенотип основного опухолевого узла	Молекулярный фенотип пораженного лимфатического узла	Количество случаев	
		<i>n</i>	%
Люминальный тип А	Люминальный В (HER2-негативный)	13	50
Люминальный В (HER2-негативный)	HER2-позитивный рак	1	4
Люминальный В (HER2-позитивный)	HER2-позитивный рак	5	19
Люминальный В (HER2-негативный)	Люминальный тип А	2	8
Люминальный В (HER2-негативный)	Трижды негативный рак	1	4
Люминальный В (HER2-негативный)	Люминальный В (HER2-позитивный)	3	11
Трижды негативный рак	HER2-позитивный рак	1	4
Всего		26	100

Таблица 5. Различия экспрессии генов в основном опухолевом узле и в вовлеченных в процесс лимфатических узлах, определяемые методом ПЦР

Table 5. Differences in gene expression in the main tumor node and in the lymph nodes involved in the process, determined by PCR

Исследуемый ген	Среднее для основного узла	Среднее для метастатических лимфоузлов	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>MGB1</i>	10,44180	9,766959	1,24500	177	0,214777
<i>CTSL2</i>	4,09574	3,811061	1,80258	160	0,073336
<i>BCL2</i>	3,84380	3,970246	-0,52088	155	0,603196
<i>MYC</i>	2,38250	2,736151	-1,88847	178	0,060590
<i>BIRC5</i>	4,13198	3,873670	1,52382	135	0,129893
<i>CCND1</i>	3,31517	2,960652	1,90265	174	0,058737
<i>NDRG1</i>	7,06492	7,345321	-0,55372	44	0,582576
<i>CD68</i>	2,23368	1,996278	2,25480	170	0,025422
<i>Ki67</i>	5,15696	5,063365	0,75658	162	0,450402
<i>TERT</i>	3,25552	3,523484	-0,97631	97	0,331339
<i>Her2</i>	5,00776	4,697732	1,26136	173	0,208878
<i>PTEN</i>	7,16137	6,966982	1,69457	176	0,091925
<i>BAG1</i>	1,29942	1,541871	-1,57816	171	0,116376
<i>PGR</i>	7,91516	7,826877	0,25199	142	0,801414
<i>CCNB1</i>	2,58890	2,618551	-0,20496	178	0,837838
<i>ESR1</i>	5,72607	4,841954	2,45445	178	0,015072
<i>GRB7</i>	8,26556	7,654381	2,23626	177	0,026584
<i>MMP11</i>	7,03865	5,743306	4,80315	175	0,000003
<i>STK15</i>	2,88180	3,053792	-1,09292	158	0,276094
<i>MYBL2</i>	1,94928	1,971683	-0,28374	178	0,776939
<i>p16INK4a</i>	3,51090	3,753791	-1,50840	170	0,133308
<i>EGFR</i>	3,84610	3,631529	1,04605	112	0,297791
<i>MGB1</i>	10,44180	9,766959	1,24500	177	0,214777
<i>CTSL2</i>	4,09574	3,811061	1,80258	160	0,073336
<i>BCL2</i>	3,84380	3,970246	-0,52088	155	0,603196
<i>MYC</i>	2,38250	2,736151	-1,88847	178	0,060590
<i>BIRC5</i>	4,13198	3,873670	1,52382	135	0,129893

Примечание. Выделением отмечены гены с достоверными показателями отличия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали достаточно высокую частоту расхождения в данных ИГХ-анализа опухолевой ткани первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов (26 %). В то же время проведение дополнительного анализа с использованием ОТ-ПЦР исследования не выявило существенных изменений экспрессии таких значимых генов, как *PGR*, *HER2* и *KI67*. Все это свидетельствует о необходимости комплексного подхода и проведения дополнительных методов диагностики РМЖ, что, несомненно, повысит качество планирования и эффективность системного лечения у больных раком молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боженко В.К., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Кудинова Е.А., Троценко И.Д., Солодкий В.А. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2012; 12 (4): 24.

Bozhenko V.K., Kharchenko N.V., Zapirov G.M., Kudinova Ye.A., Trotsenko I.D., Solodkiy V.A. Analysis of the expression of proliferation and apoptosis genes depending on the status of steroid hormone receptors in breast cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Ministerstva zdorovookhraneniya Rossiyskoy Federatsii = Bulletin of*

the Russian Scientific Center of Roentgenology. 2012; 12 (4): 24. [In Russian].

2. Дергунова Ю.А., Кометова В.В., Боженко В.К., Варданян С.Г., Кулинич Т.М., Родионов В.В., Кудина Е.А. Сравнение иммуногистохимического и ПЦР метода определения уровня экспрессии Ki-67 в ткани рака молочной железы. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2018; 18 (3): 52–68.

Dergunova Yu.A., Kometova V.V., Bozhenko V.K., Vardanyan S.G., Kulinich T.M., Rodionov V.V., Kudina E.A. Comparison of immunohistochemical and PCR method for determination of Ki-67 expression level in breast cancer tissue. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology*. 2018; 18 (3): 52–6. [In Russian].

3. Брагина О.Д., Слонимская Е.М., Завьялова М.В., Телегина Н.С., Перельмутер В.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. *Сиб. онкол. журн.* 2014; (3): 5–10.

Bragina O.D., Slonimskaya E.M., Zavyalova M.V., Telegina N.S., Perelmutter V.M., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V. The predictive value of a number of molecular parameters in patients with basal-like triple-negative breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2014; (3): 5–10. [In Russian].

4. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З., Тюляндин С.А. Изменения в нео- и адьювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. *Практ. онкология*. 2017; 18 (3): 256–264.

Stenina M.B., Frolova M.A., Kupchan D.Z., Tyulyandin S.A. Changes in neo- and adjuvant treatment of breast cancer in last 5 years. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2017; 18 (3): 256–264. [In Russian]. doi: 10.31917/1803256.

5. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. *Сиб. онкол. журн.* 2016; 15 (2): 101–106.

Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Titskaya A.A., Zelchan R.V. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (2): 101–106. [In Russian].

6. Babysheva N., Malinovskaya E., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmutter V., Cherdyntseva N. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Med. Oncol.* 2014; 31 (9): 165. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.

7. Cianfrocca M., Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59 (5): 303–313. doi: 10.3322/caac.20029.

8. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. 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. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.

9. Raica M., Cîmpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: do we need both? *Anticancer Res.* 2014; 34 (3): 1435–40.

10. Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: A systematic review and meta-analysis. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110 (6): 568–580. doi: 10.1093/jnci/djx273.

11. Timmer M., Werner J.M., Röhn G., Ortmann M., Blau T., Cramer C., Stavrinou P., Krischek B., Mallman P., Goldbrunner R. Discordance and conversion rates of progesterone-, estrogen-, and HER2/neu-receptor status in primary breast cancer and brain metastasis mainly triggered by hormone therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37 (9): 4859–4865. doi: 10.21873/anticancer.11894.

12. Untch M., Huober J., Jackisch C., Schneeweiss A., Brucker S.Y., Dall P., Denkert C., Fasching P.A., Fehm T., Gerber B., Janni W., Kühn T., Lüftner D., Möbus V., Müller V., Rody A., Sinn P., Thill M., Thomssen C., Harbeck N., Liedtke C. Initial treatment of patients with primary breast cancer: Evidence, controversies, consensus: spectrum of opinion of German specialists at the 15th international St. Gallen breast cancer conference (Vienna 2017). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77 (6): 633–644. doi: 10.1055/s-0043-111601.

13. Van Hellemond I.E.G., Geurts S.M.E., Tjan-Heijnen V.C.G. Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018; 19 (5): 26. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1.

14. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C., Cristofanilli M., Goetz M.P., Gonzalez-Angulo A.M., Hicks D.G., Hill E.G., Liu M.C., Lucas W., Mayer I.A., Menell R.G., Symmans W.F., Hayes D.F., Harris L.N. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (24): 2695–2704. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1459.

15. Vorobyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S. Comparative evaluation of ra-

dioiodine and technetium-labeled DARPIn 9_29 for radionuclide molecular imaging of HER2 expression in malignant tumors. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2018; 2018: 6930425. doi: 10.1155/2018/6930425.

16. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–256. doi: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.

17. Yeung C., Hilton J., Clemons M., Mazzarello S., Hutton B, Haggar F., Addison C.L., Kuchuk I., Zhu X., Gelmon K., Arnaout A. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. *Cancer Metastasis Rev.* 2016; 35 (3): 427–437. doi: 10.1007/s10555-016-9631-3.

18. Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Kaigorodova E., Perelmutter V., Telegina N., Denisov E., Bragina O., Slonimskaya E., Choynzonov E. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experim. Oncol.* 2016; 38 (2): 122–127. doi: 10.31768/2312-8852.

Сведения об авторах:

Боженко В.К., д.м.н., проф., e-mail: vbojenko@mail.ru

Троценко И.Д., д.м.н., e-mail: trotsenkoivan@mail.ru

Кудинова Е.А., д.м.н., e-mail: dockudinova@mail.ru

Варданян С.Г., e-mail: Bimmer007@list.ru, сот.: 8-916-302-31-31.

Захаренко М.В., e-mail: zak-margarita@mail.ru

Солодкий В.А., д.м.н., проф., академик РАН, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Макарова М.В.

Informations about authors:

Bozhenko V.K., doctor of medical sciences, professor, e-mail: vbojenko@mail.ru

Trotsenko I.D., doctor of medical sciences, e-mail: trotsenkoivan@mail.ru

Kudinova E.A., doctor of medical sciences, e-mail: dockudinova@mail.ru

Vardanyan S.G., e-mail: Bimmer007@list.ru

Zakharenko M.V., e-mail: zak-margarita@mail.ru

Solodkiy V.A., doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Makarova M.V.