

НАШ ОПЫТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Р. РАСУЛОВ¹, Ш.А. ВАСИХОВ^{1,2}

¹ Кафедра онкологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

² Отделение патоморфологии и иммуногистохимии опухолей человека, Республиканский онкологический научный центр, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: анализ результатов первого опыта иммуногистохимической (ИГХ) диагностики рака молочной железы (РМЖ) в Республике Таджикистан за 2018-2020 г.г.

Материал и методы: изучены результаты ИГХ исследования образцов опухоли, полученные с помощью трепан-биопсии у 142 пациенток, и операционного материала после радикальной операции у 110 больных. Для проведения ИГХ использованы стандартные наборы фирмы DAKO (Denmark). Окраска проводилась ручной методикой по стандартному протоколу, предоставленному компанией. Определялись экспрессия ER и PR, HER2/neu и Ki-67. Экспрессию рецепторов ER и PR оценивали по балльной системе, по интенсивности окраски и доле окрашенных клеток. Степень экспрессии HER2/neu определяли на основании окрашивания мембран опухолевых клеток. Для определения порогового значения Ki-67 и подтипов РМЖ использовали рекомендации панели экспертов Санкт-Галленской конференции по раку молочной железы, предложенные в 2013 г.

Результаты: ER- и PR-позитивные опухоли установлены у 54,8% пациенток. Отрицательная экспрессия ER и PR наблюдалась у 38,9% обследованных. HER2/neu негативный статус опухоли установлен в 68,4%, HER2/neu позитивный – в 28,8% случаев. Низкая пролиферативная активность Ki-67 наблюдалась у 35,3% пациенток, а высокая – у 64,7% женщин. Треть негативный РМЖ установлен у 23% больных.

Заключение: высокая пролиферация рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация Ki-67 и отсутствие HER2/neu считаются прогностически благоприятным фактором. Гиперэкспрессия HER2/neu является неблагоприятным прогностическим признаком. Высокая пролиферация Ki-67 – прямое показание к назначению химиотерапевтического лечения. При наличии технических возможностей необходимо наладить метод ИГХ в клиниках, где проводится диагностика и лечение РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, рецепторы гормонов, стероиды, прогнозирование.

Для цитирования: Расулов СР, Васихов ША. Наш опыт иммуногистохимического анализа при раке молочной железы. *Вестник Авиценны*. 2020;22(4):558-64. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-558-564>

OUR EXPERIENCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSAY IN BREAST CANCER

S.R. RASULOV¹, SH.A. VASIKHOV^{1,2}

¹ Department of Oncology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Pathomorphology and Immunohistochemistry of Human Tumors, Republican Cancer Research Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Analysis of the first experience of immunohistochemical (IHC) diagnostics of breast cancer (BC) in the Republic of Tajikistan for 2018-2020.

Methods: The results of the IHC study of tumor samples obtained by trephine biopsy in 142 patients and the surgical material after radical surgery in 110 patients have been studied. DAKO (Denmark) standard sets used for IHC assay. The staining carried out by manual methodology of the standard protocol provided by the company. The expression of ER and PR, HER2/neu and Ki-67 was determined. Receptive body expression of the ER and PR was evaluated by a point system, by the color intensity and the proportion of stained cells. The degree of HER2/neu expression was determined based on the staining of tumor cell membranes. To determine the threshold value of Ki-67 and subtypes of BC, we used the recommendations of the panel of experts of the St. Gallen Conference on Breast Cancer, proposed in 2013.

Results: ER- and PR-positive tumors were found in 54.8% of patients. Negative expression of ER and PR was observed in 38.9% of cases. HER2/neu negative tumor status was found in 68.4%, HER2/neu positive – in 28.8% of cases. Low proliferative activity of Ki-67 was observed in 35.3% of patients, and high proliferative activity – in 64.7% of women. Three times negative BC was found in 23% of patients.

Conclusions: High proliferation of steroid hormone receptors, the low proliferation of Ki-67 and absence of HER2/neu are considered favorable prognostic factors. Overexpression of HER2/neu is an unfavorable prognostic sign. High proliferation of Ki-67 is a direct indication for prescribing chemotherapeutic treatment. If technical capabilities are available, the IHC method should be developed in clinics where diagnostic and treatment of BC are conducted.

Keywords: Breast cancer, immunohistochemical assay, hormone receptors, steroids, prediction.

For citation: Rasulov SR, Vasikhov ShA. Nash opyt immunogistokhimicheskogo analiza pri rake molochnoy zhelezy [Our experience of immunohistochemical assay in breast cancer]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(4):558-64. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-558-564>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всём мире регистрируется более 1,4 миллиона случаев рака молочной железы (РМЖ) среди женского населения. В Республике Таджикистан изучению различных аспектов РМЖ посвящён ряд исследований, которыми установлено, что данная патология также имеет тенденцию к ежегодному росту и занимает первое место среди других злокачественных новообразований [1-4].

Установлено, что РМЖ входит в группу гетерогенных опухолей, которые имеют разные биологические подтипы, различаются по ответу на терапию и по прогнозу. Биологические подтипы РМЖ определяются иммуногистохимическим методом (ИГХ). ИГХ исследование опухоли до начала лечения на сегодняшний день стало стандартным методом определения не только гистологической формы опухоли и степени анаплазии. При помощи ИГХ так же определяют ряд различных рецепторов, позволяющих прогнозировать течение болезни и выработать наиболее оптимальную тактику лечения РМЖ [5-7]. ИГХ метод на сегодняшний день является золотым стандартом в определении рецепторов стероидных гормонов, как эстрогена (ER) и прогестерона (PR), так и онкопротеина HER2/neu и экспрессии антигена Ki-67 в клетках РМЖ [8].

По результатам ИГХ определения ER, PR, HER2/neu и показателя пролиферации Ki-67 в клинической практике используют классификацию подтипов РМЖ, предложенную экспертами Санкт-Галленской конференции в 2011 г. [9]. Данная классификация определяет следующие подтипы РМЖ: «Люминальный А» (ER и/или PR-положительный, Ki-67 низкий и HER2/neu-негативный); «Люминальный В, HER2/neu-негативный» (ER и/или PR-положительный, Ki-67 высокий и HER2/neu-негативный); «Люминальный В, HER2/neu-позитивный» (ER и/или PR-положительный, любой Ki-67 и HER2/neu-положительный); «HER2/neu-позитивный» (ER и PR отсутствуют, HER2/neu-положительный); «Трижды негативный» (ER и PR отсутствуют, HER2/neu-негативный) [10]. По данным Колядиной ИВ с соавт (2012), люминальный А-подтип установлен у 68,1% пациенток, люминальный В-подтип выявлен в 8,2% случаях, тройной негативный рак имел место в 7,7% случаях [11].

В исследованиях Щепотина ИБ с соавт (2012) больные с люминальным А составили 57,5%, с люминальным В – 9%, HER2/neu+ – 7% и женщины с тройным негативным типом составили 26,5% [12].

По данным Крылова АЮ с соавт (2017), больные с ER+ PR+ составляют 50,75%, ER– PR– выявлены у 33,25%, больные с ER+ PR– составили 9,3% и PR+ ER– имели место в 6,59% наблюдениях [5].

К рецепторам стероидных гормонов относятся белки, которые специфически и избирательно связывают стероиды после их проникновения в клетку и их биологические эффекты делают опосредованно. Определение ER и PR в опухоли молочной железы даёт возможность предположить её чувствительность к гормонотерапии. Установлено, что у больных с положительными ER и PR удовлетворительные результаты лечения отмечаются в 60-81% наблюдений, у больных с одним видом рецепторов отмечается эффект в 41% случаев. У рецептор-негативных больных гормонотерапия даёт эффект лишь в 5-10% случаев [13].

Экспрессия гена HER2/neu является важным маркёром, играющим определённую роль в патогенезе и прогрессировании агрессивных типов РМЖ.

Антиген Ki-67 – это белок, являющийся клеточным маркёром пролиферации, экспрессируется во всех фазах митотического

цикла, кроме фазы G₀, и отражает величину пролиферативного пула опухоли. Впервые на Санкт-Галленской конференции по РМЖ в 2009 г. Ki-67 был предложен в качестве маркёра прогноза и чувствительности РМЖ к гормон- и химиотерапии [14].

Установлено, что экспрессия маркёра Ki-67 связана с пролиферацией опухолевой ткани, и повышение его уровня указывает на плохой прогноз. В норме в ткани молочной железы уровень экспрессии Ki-67 незначительный. При РМЖ отмечается повышение его экспрессии в 20-50% клеток [15].

А в 2013 г. панелью экспертов Санкт-Галленской конференции по РМЖ было рекомендовано для разграничения опухолей с высокой и низкой пролиферативной активностью использовать в клинической практике пограничное значение Ki-67 – 20%. Так же было предложено деление гормон-рецептор положительных люминальных опухолей на подтип А (Ki-67<20%) и подтип В (Ki-67≥20%) [16].

В литературе имеются многочисленные сообщения о результатах изучения прогностического значения ER, PR, Ki-67 и HER2/neu при РМЖ [11, 17, 18]. Так, по данным Колядиной ИВ с соавт (2012), при люминальном А-подтипе раннего РМЖ (T1N0M0 стадия) доля пациенток с прогрессированием болезни после комбинированного лечения значительно ниже (8%), чем при люминальном В (HER2/neu-негативном – 15,4%, HER2/neu-позитивном варианте – 20%). При тройном негативном раке прогрессирование болезни отмечено у 13,5% больных. Наиболее неблагоприятным оказался вариант ER– PR– HER2/neu+ рака, при котором доля рецидивов составила 33,3% [11].

Башлык ВО с соавт (2018) сообщают, что после неоадьювантной лекарственной терапии чаще всего полная регрессия опухоли отмечается при HER2/neu-положительном и трижды негативном РМЖ. При люминальном А-подтипе редко достигается полный регресс опухоли. Однако, прогноз и отдалённые результаты лечения HER2/neu-положительного и трижды негативного подтипов РМЖ хуже, чем при люминальном А-подтипе [17].

В Республике Таджикистан ИГХ исследование, из-за ограниченных экономических и технических возможностей, ранее не производилось. В практику анализ введён только в 2018 году.

Цель исследования

Анализ результатов первого опыта ИГХ диагностики РМЖ в Республике Таджикистан за 2018-2020 г.г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За этот период в условиях лаборатории патоморфологии опухолей Республиканского онкологического научного центра ИГХ исследование произведено у 252 больных РМЖ до начала лечения. Материал для ИГХ исследования образцов опухоли получали с помощью трепан-биопсии у 142 пациенток со стадией опухоли T3-4N0-2M0-1 для разработки неоадьювантной терапии, а так же операционного материала, после радикальной операции у 110 пациенток со стадией T1-2N0-1M0, которым на первом этапе не планировалась лекарственная терапия. Для проведения ИГХ диагностики использованы стандартные наборы фирмы DAKO (Denmark). Окраска проводилась ручной методикой по стандартному протоколу, представленному компанией. Определялись экспрессия ER и PR, HER2/neu и Ki-67.

Экспрессию рецепторов ER и PR оценивали по 8 балльной шкале Allred, по интенсивности окраски и доле окрашенных клеток.

Степень экспрессии HER2/neu определяли на основании окрашивания мембран опухолевых клеток. Результаты реакции интерпретировали с использованием качественной оценки ядерной реакции: отрицательная «-», слабо положительная «+», умеренно положительная «++», выражено положительная «+++». В случаях экспрессии HER2/neu «+++», материал отправляли в центральные клиники Российской Федерации для дополнительного исследования и уточнения уровня экспрессии с использованием FISH метода (fluorescence in situ hybridization – флуоресцентная in situ гибридизация), согласно современным рекомендациям.

Для определения порогового значения Ki-67 и подтипов РМЖ использовали рекомендации панели экспертов Санкт-Галленской конференции по раку молочной железы, предложенные в 2013 г.

Статистическая обработка данных проведена по общей статистической методике с вычислением долей (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ER- и PR-позитивные опухоли наблюдаются у 138 (54,8%) пациенток. Отрицательная экспрессия

ER и PR имела место у 98 (38,9%) женщин. У 3 (1,1%) больных установлена положительная экспрессия PR и отрицательная экспрессия ER (рис. 1). Положительная экспрессия ER и отрицательная экспрессия PR была выявлена у 13 (5,2%) пациенток (рис. 2).

Определение статуса HER2/neu показало, что отрицательная экспрессия (0) данного маркера встречается у 115 (45,8%) пациенток, слабая экспрессия HER2/neu (1+) была выявлена у 57 (22,6%), HER2/neu 2+ (сомнительная экспрессия) имела место у 7 (2,8%) больных. Положительная экспрессия HER2/neu (3+) была определена у 73 (28,8%) женщин (рис. 3).

После дополнительного FISH исследования материалов 7 больных с сомнительной экспрессией HER2/neu в условиях клиник РФ, у 4 пациенток установлена слабая экспрессия, а в 3 случаях подтверждена положительная экспрессия, что указывает на достоверность проводимых в наших условиях исследований. Низкая пролиферативная активность Ki-67 наблюдалась у 89 (35,3%) пациенток, а высокая – у 163 (64,7%) женщин (рис. 4).

В табл. 1 представлены показатели ИГХ исследований рака молочной железы.

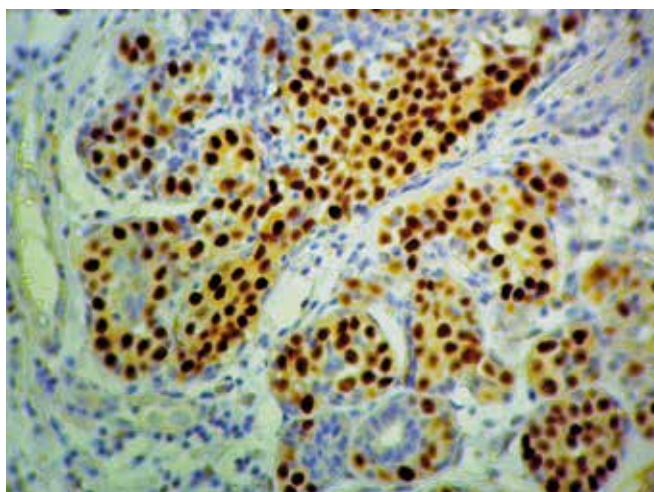


Рис. 1 Экспрессия PR положительная (окраска по стандартному набору фирмы DAKO, Denmark, ув. $\times 40$)

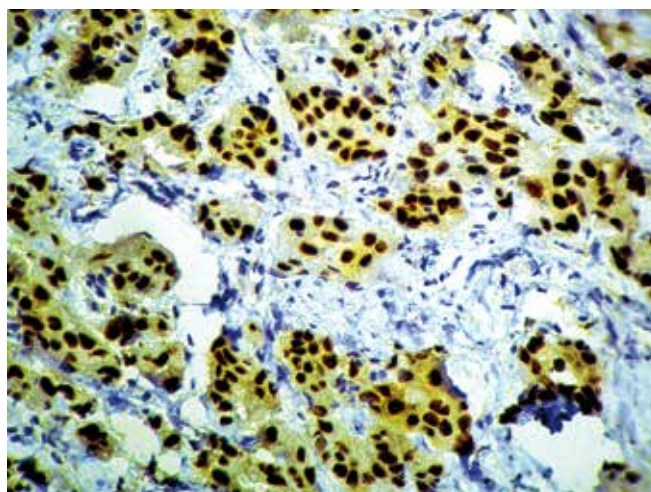


Рис. 2 Экспрессия ER положительная (окраска по стандартному набору фирмы DAKO, Denmark, ув. $\times 40$)

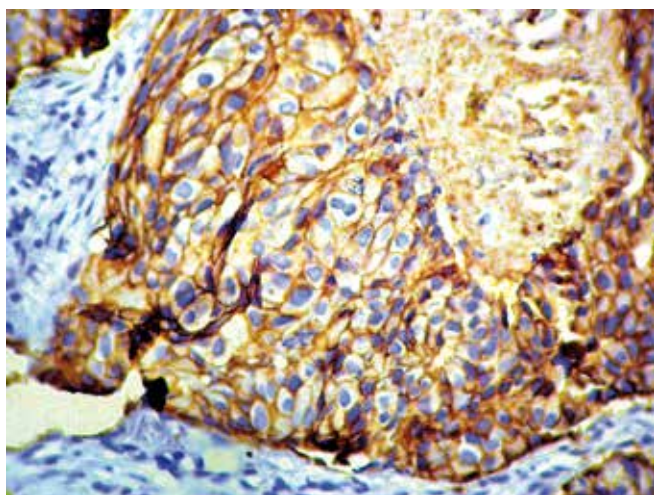


Рис. 3 Положительная экспрессия HER2/neu (окраска по стандартному набору фирмы DAKO, Denmark, ув. $\times 40$)

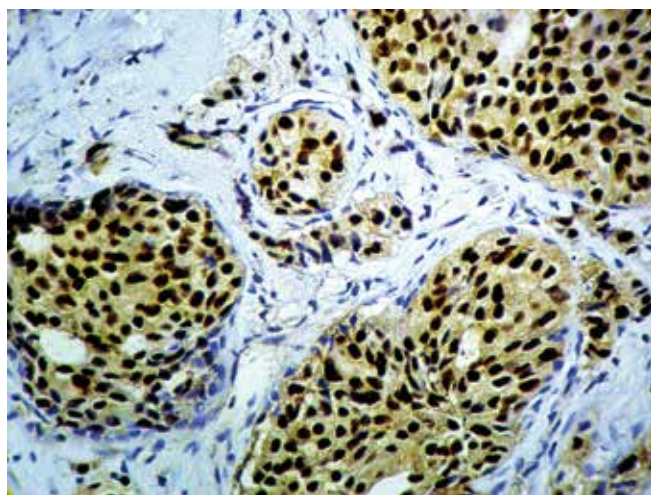


Рис. 4 Высокая пролиферация Ki-67 (окраска по стандартному набору фирмы DAKO, Denmark, ув. $\times 40$)

Таблица 1 Показатели иммуногистохимического исследования

Показатели	Абсолютное количество	%
Экспрессия ER и PR		
ER- и PR-положительная	138	54,8
ER- и PR-отрицательная	98	38,9
ER-отрицательная, PR-положительная	3	1,1
ER-положительная, PR-отрицательная	13	15,2
Экспрессия HER2/neu		
отрицательная (0)	115	45,8
слабая (+)	57	22,6
сомнительная (++)	7	2,8
положительная (+++)	73	28,8
Активность Ki-67		
низкая	89	35,3
высокая	163	64,7
Трижды негативный РМЖ	58	23

Анализ полученных результатов показал, что частота ER- и PR-позитивных опухолей, установленных в нашей лаборатории (54,8%), и случаи с тройным негативным типом РМЖ (23%) соответствуют данным литературы, а гиперэкспрессия (3+) онкобелка HER2/neu, которая, по данным нашей клиники, составила 28,8%, оказалась несколько выше [5, 11, 12].

Высокая пролиферация рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация Ki-67 и отсутствие экспрессии маркера HER2/neu считаются благоприятным прогностическим фактором. Больным этой группы назначается гормонотерапия в дополнение к оперативному вмешательству. При наличии более 4 метастазов в подмышечных лимфатических узлах и стадии T3-T4 рекомендуется химиотерапия. При раннем РМЖ наличие или отсутствие рецепторов стероидных гормонов (ER и PR) в опухоли самостоятельного прогностического значения не имеет.

Гиперэкспрессия маркера HER2/neu, являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором, играет значительную роль как для риска рецидивов болезни, так и для выживаемости больных. Установлено, что риск рецидивов РМЖ при HER2/neu-положительном раке повышается двукратно (21,9%), а у пациенток с HER2/neu-отрицательным – риск рецидива составляет лишь 9,9% [19, 20]. При положительной экспрессии HER2/neu (3+) необходимо длительное назначение таргетной терапии.

Высокая пролиферация Ki-67 – прямое показание к назначению химиотерапевтического лечения. Установлено, что в группе пациенток с положительной экспрессией ER и PR и высоким индексом Ki-67 целесообразно в качестве неоадьювантной или

адьювантной химиотерапии добавление доцетаксела к эпирубицину и 5-фторурацилу [21, 22].

По результатам ИГХ исследования ER, PR, HER2/neu и Ki-67 мы уточнили классификацию подтипов РМЖ для выработки тактики лечения. Так, нами установлено, что больные с люминальным А подтипом составили 36,9%, с люминальным В, HER2/neu-негативным – 11,1%, с люминальным В, HER2/neu-позитивным – 12,3%, с HER2/neu-позитивным типом – 16,7% и больные трижды с негативным типом РМЖ – 23% (табл. 2).

Как видно из табл. 2, по сравнению с данными других авторов, частота люминального А подтипа несколько уступает, а частота HER2/neu-позитивных случаев преобладает [11, 12]. Некоторые расхождения между данными нашей клиники и литературы, возможно, связаны с качеством фиксации, отсутствием рационального обоснования пороговых значений частоты клеток, дающих положительную реакцию и недостаточный опыт специалиста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты ИГХ исследований в условиях лаборатории патоморфологии опухолей Республиканского онкологического научного центра, несмотря на некоторые погрешности, сопоставимы с результатами других клиник и имеют значение для определения биологической принадлежности опухоли, выбора тактики лечения и дальнейшего прогнозирования. Считаем целесообразным обязательное включение в алгоритмы диагностики и лечения пациенток с РМЖ ИГХ исследование ER, PR, HER2/neu и Ki-67, а также определение подтипов опухоли.

Таблица 2 Иммуногистохимический фенотип молекулярных подтипов РМЖ

Молекулярный подтип	Иммуногистохимический портрет			Частота выявления
	ER	PR	HER2/ neu	
Люминальный А	+	+	–	36,9%
Люминальный В, HER2/neu-негативный	+	+	–	11,1%
Люминальный В, HER2/neu-позитивный	+	+	+	12,3%
HER2/neu-позитивный	–	–	+	16,7%
Трижды негативный	–	–	–	23%

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Мирзоева ДС. Хирургическое лечение диссеминированного рака молочной железы. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2016;3:20-4.
2. Мирзоева ДС. Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2017;2:35-8.
3. Расулов СР, Рафиева ЗХ, Расулов КС. Тенденции рака молочной железы в Республике Таджикистан (заболеваемость, смертность). *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*, 2018;2:83-7.
4. Мирзоева АБ, Ахмедов А, Боева ХК. Современные методы ранней диагностики заболеваний молочных желёз и пути её внедрения в системе здравоохранения Республики Таджикистан. *Здравоохранение Таджикистана*. 2019;2:86-97.
5. Крылов АЮ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учётом мутации BRCA1 в тройном негативном раке. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):302-8. Available from: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308>
6. Kwon MJ, Park S, Choi JY, Oh E, Kim YJ, Park YH, et al. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(5):923-30.
7. Xie W, Yang J, Cao Y, Peng C, Ning H, Zhang F, et al. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer. *Tumour Biol*. 2012;33(1):63-71.
8. Савостикова МВ, Коротких ИЮ, Лактионов КР. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы. *Онкология*. 2014;1:33-6.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
11. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Франк ГА, Комов ДВ, Ожерельев АС, Карселадзе АИ. Прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раннем раке молочной железы. *Клиническая медицина*. 2012;4:48-53.
12. Щепотин ИБ, Зотов АС, Любота РВ, Аникусько НФ, Любота ИИ. Молекулярные типы рака грудной железы, определённые на основе иммуногистохимических маркёров: клинико-биологические особенности и прогноз течения. *Клиническая онкология*. 2012;4:51-4.
13. Невожай ВИ, Мюллер ЕС. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы. *Pacific Medical Journal*. 2007;4:79-80.
14. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-29.
15. Лазукин АВ. Фактор пролиферации Ki-67 как показатель прогноза при раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;13(2):29-34.
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
17. Башлык ВО, Семиглазов ВФ, Кудайбергенова АГ, Артемьева АС, Семиглазова ТЮ, Чирский ВС, и др. Оценка изменения морфологических и
1. Mirzoeva DS. Khirurgicheskoe lechenie disseminirovannogo raka molochnoy zhelezy [Surgical treatment of disseminated breast cancer]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana*. 2016;3:20-4.
2. Mirzoeva DS. Znachenie immunoterapii v palliativnom lechenii bol'nykh disseminirovannym rakom molochnoy zhelezy [Significance of immune therapy in palliative treatment of the patients with disseminated breast cancer]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana*. 2017;2:35-8.
3. Rasulov SR, Rafieva ZKh, Rasulov KS. Tendentsii raka molochnoy zhelezy v Respubliki Tadjikistan (zabolevaemost', smertnost') [Trends of breast cancer in the Republic of Tajikistan (morbidity, mortality)]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2018;2:83-7.
4. Mirzoeva AB, Akhmedov A, Boev KhK. Sovremennye metody ranney diagnostiki zabolevaniy molochnykh zhelyoz i puti eyo vnedreniya v sisteme zdravookhraneniya Respubliki Tadjikistan [Modern ways of early diagnosis of mammary glands diseases and their implementation in the healthcare system of Tajikistan]. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. 2019;2:86-97.
5. Krylov AYU, Zubritskiy MG, Kurstak IA, Lyalikov SA, Basinskiy VA. Rezultaty immunogistokhimicheskoy diagnostiki raka molochnoy zhelezy v Grodnenskoj oblasti s uchytom mutatsii BRCA1 v troynom negativnom rake [Results of immunohistochemical diagnostics of breast cancer in the Grodno region taking into account the BRCA1 mutation in triple negative cancer]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017;45(4):302-8.
6. Kwon MJ, Park S, Choi JY, Oh E, Kim YJ, Park YH, et al. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(5):923-30.
7. Xie W, Yang J, Cao Y, Peng C, Ning H, Zhang F, et al. Expression of Y-Box-binding protein 1 in Chinese patients with breast cancer. *Tumour Biol*. 2012;33(1):63-71.
8. Savostikova MV, Korotkikh IYu, Laktionov KP. Immunotsitokhimicheskoe opredelenie vazhneyshikh faktorov prognoza u bolnykh rakom molochnoy zhelezy [Immunocytochemical determination of the most important prognostic factors in breast cancer patients]. *Onkologiya*. 2014;1:33-6.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
11. Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Frank GA, Komov DV, Ozhereliev AS, Karseladze AI. Prognosticheskoe znachenie retseptorov statusa opukholi pri rannem rake molochnoy zhelezy [Prognostic value of the tumor receptor status in early breast cancer]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012;4:48-53.
12. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, Anikusko NF, Lyubota II. Molekulyarnye tipy raka grudnoy zhelezy, opredelyonnye na osnove immunogistokhimicheskikh markyrov: kliniko-biologicheskie osobennosti i prognoz techeniya [Molecular types of breast cancer determined on the basis of immunohistochemical markers: clinical and biological features and prognosis of the course]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2012;8(4):51-4.
13. Nevozhay VI, Myuller ES. Immunogistokhimicheskoe issledovanie retseptorov steroidnykh gormonov pri rake molochnoy zhelezy [Immunohistochemical study of steroid hormone receptors in breast cancer]. *Pacific Medical Journal*. 2007;4:79-80.
14. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-29.
15. Lazukin V. Faktor proliferatsii Ki-67 kak pokazatel' prognoza pri rake molochnoy zhelezy [Factor of proliferation Ki-67 as a prognosis indicator for breast cancer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskij zhurnal*. 2014;13(2):29-34.
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
17. Bashlyk VO, Semiglazov VF, Kudayberganova AG, Artemieva AS, Semiglazov TYu, Chirskiy VS, i dr. Otsenka izmeneniya morfologicheskikh i immunogis-

иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(1):12-9.

18. Родионова МВ, Воротников ИК, Родионов ВВ, Дудко ЕА, Чиквадзе НВ, Кометова ВВ, и др. Прогностическая и предиктивная значимость динамики изменения индекса пролиферации Ki67 в модели предоперационной гормонотерапии больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;5:102-9.
19. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
20. Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al. FEMME Consortium. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol*. 2010;4(3):209-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.006>
21. Hugh J, Hanson J, Cheang MC. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1168-76.
22. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2809-15.
18. Rodionova MV, Vorotnikov IK, Rodionov VV, Dudko EA, Chikvadze NV, Kometova VV, i dr. Prognosticheskaya i prediktivnaya znachimost' dinamiki izmeneniya indeksa proliferatsii Ki67 v modeli predoperatsionnoy gormonoterapii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Prognostic and predictive significance of dynamics of changes in the Ki67 proliferation index in the model of preoperative hormone therapy for breast cancer patients]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2015;5:102-9.
19. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
20. Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, et al. FEMME Consortium. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol*. 2010;4(3):209-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.006>
21. Hugh J, Hanson J, Cheang MC. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1168-76.
22. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2809-15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Расулов Самеъ Рахмонбердиевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

Researcher ID: ABA-3326-2020
ORCID ID: 0000-0003-3910-4563
SPIN-код: 8692-8727
Author ID: 848614
E-mail: same_rasulov@mail.ru

Васихов Шокирджон Анварович, зав. отделением патоморфологии и иммуногистохимии опухолей человека, Республиканский онкологический научный центр; ассистент кафедры онкологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

SPIN-код: 3542-3222
Author ID: 1087258
E-mail: shokir-vosikhov@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Расулов Самеъ Рахмонбердиевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59
Тел.: +992 (918) 682186
E-mail: same_rasulov@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Rasulov Same Rakhmonberdievich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

Researcher ID: ABA-3326-2020
ORCID ID: 0000-0003-3910-4563
SPIN: 8692-8727
Author ID: 848614
E-mail: same_rasulov@mail.ru

Vasikhov Shokirdzhon Anvarovich, Head of the Department of Pathomorphology and Immunohistochemistry of Human Tumors, Republican Cancer Research Center; Assistant of the Department of Oncology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

SPIN: 3542-3222
Author ID: 1087258
E-mail: Shokir-vosikhov@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Rasulov Same Rakhmonberdievich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, I. Somoni Ave., 59
Tel.: +992 (918) 682186
E-mail: same_rasulov@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: РСР, ВША
Сбор материала: ВША
Статистическая обработка данных: РСР, ВША
Анализ полученных данных: РСР
Подготовка текста: РСР
Редактирование: РСР
Общая ответственность: РСР

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RSR, VShA
Data collection: VShA
Statistical analysis: RSR, VShA
Analysis and interpretation: RSR
Writing the article: RSR
Critical revision of the article: RSR
Overall responsibility: RSR

Поступила 18.09.2020
Принята в печать 28.12.2020

Submitted 18.09.2020
Accepted 28.12.2020