

Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы

Р.М. Палтуев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Более 1,7 млн случаев в мире выявляется ежегодно. Заболеваемость РМЖ в РФ выросла на 64 % за последние 20 лет. Распространенность выросла в 1,43 раза (с 297 до 457 случаев на 100 000 населения) за период с 2005 по 2017 г. В 2012 г. в РФ было зарегистрировано 59 538 новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости в РФ РМЖ занимает 1-е место среди женщин в возрастном диапазоне 40–85 лет, 2-е место (18,9 %) — в возрастном диапазоне 15–39 лет (после рака шейки матки). Наиболее частая встречаемость отмечается в группе 40–54 года (29,5 %). Ежегодно в РФ отмечается свыше 66 тыс. новых случаев РМЖ. В 2017 г. на территории РФ зарегистрировано 70 293 новых случая РМЖ. Число случаев с I–II стадией РМЖ в 2017 г. составило 49 134 (69,9 % от общего числа новых случаев). Увеличение доли новых случаев РМЖ I–II стадий в период с 2016 по 2017 г. составило 0,02 %. По этой причине важно глубокое изучение маркеров РМЖ, используемых в рутинной практике для персонализации лечения пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, маркеры рака молочной железы, персонализация лечения

Для цитирования: Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):30–49.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-30-49



Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice

R. M. Paltuev

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Breast cancer is the most common malignancy in females. More than 1.7 million of cases are detected annually worldwide. The incidence of breast cancer in Russia has increased by 64 % over the last 20 years. There was a 1.43-fold increase in the prevalence of breast cancer (from 297 to 457 cases per 100,000) between 2005 and 2017. A total of 59,538 new cases were registered in the Russian Federation in 2012. In Russia, breast cancer is the most common malignancy among women aged 40–85 years and the second most common cancer among women aged 15–39 (after cervical cancer). The disease is primarily detected in women aged between 40 and 54 years (29.5 %). More than 66,000 of new cases of breast cancer are registered in the Russian Federation annually. In 2017, there were 70,293 new cases of breast cancer; of them, 49,134 patients (69.9 %) had stage I–II breast cancer. There was a 0.02 % increase in the proportion of new cases of stage I–II breast cancer in 2016–2017. For this reason, it is important to study in depth the markers of breast cancer used in everyday practice in order to personalize the treatment of patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, breast cancer markers, patient-specific treatment

For citation: Paltuev R. M. Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):30–49. (In Russ.).

Персонализация классификации TNM за счет интеграции в систему дополнительных прогностических категорий

С момента внедрения в клиническую практику в 1940-х годах система TNM, основанная на работе

Pierre Denoix, стала универсальным инструментом определения стадии опухолевого заболевания [1]. В настоящее время система стадирования TNM отражает размер первичной опухоли, включая ее отношение к соседним структурам, состояние регионарных

лимфатических узлов (ЛУ) (число пораженных ЛУ, степень вовлечения ЛУ и экстракапсулярное распространение метастазов), наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Система TNM регулярно претерпевает изменения: с момента внедрения в клиническую практику было опубликовано 8 версий. Последняя версия системы стадирования была опубликована в 2016 г. Принципиальным отличием последней версии системы от всех предыдущих является применение биомаркеров для стадирования болезни. Данные существенные изменения в системе TNM коснулись и рака молочной железы (РМЖ). Заболевание в настоящее время включает 4 молекулярных подтипа, каждый из которых имеет свой характерный генетический портрет. С учетом того, что анализ генетического профиля практически малодоступен для рутинной практики, молекулярная классификация адаптирована к клинической практике за счет использования стандартных биомаркеров: рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), Ki-67. Определение молекулярного подтипа не только играет важную роль в выборе лечебного подхода, но и имеет прогностическую значимость. Таким образом, включение данных параметров в систему стадирования имеет очевидную практическую целесообразность.

При разработке последней версии системы TNM перед экспертным советом стояла задача создать наиболее эффективную систему стадирования, которая бы включала валидизированные прогностические маркеры и при этом сохраняла в себе анатомическую классификацию, позволяющую проводить стадирование в таких условиях, где использование прогностических маркеров по каким-либо причинам недоступно.

Ряд изменений, касающихся анатомической классификации РМЖ, был внесен в 8-ю версию системы TNM. Прежде всего, из классификации был исключен дольковый рак *in situ*, в том числе в категории pTis. Данное изменение обосновывается недостаточным количеством данных, свидетельствующих о злокачественном характере данного вида новообразований.

Изменения также коснулись категории T1–3. С учетом округления размеров до одной десятой миллиметра для измерения микроинвазивных опухолей, практические диапазоны оценки размера опухоли в настоящее время следующие: pT1mi (микро) 0,1–1,0 мм, pT1a 1,1–5,4 мм, pT1b 5,5–10,4 мм, pT1c 10,5–20,4 мм, pT2 20,5–50,4 мм и pT3 $\geq 50,5$ мм.

Уточнения также коснулись первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ. В классификации указывается, что воспалительный РМЖ — это клинико-морфологический диагноз с рядом характерных клинических признаков и наличием морфологически подтвержденной опухоли. Эритема или отек кожи

должны быть диффузными и вовлекать не менее 1/3 площади кожи молочной железы, темпы развития опухоли должны быть интенсивными — интервал от момента появления симптомов до постановки диагноза не должен превышать 6 мес [2]. Данные критерии позволяют отделить первичную отечно-инфильтративную форму от местно-распространенного РМЖ. Также в классификации упоминается клинический вариант течения заболевания, при котором присутствуют все признаки первичной отечно-инфильтративной формы, но в процесс вовлечено менее одной трети кожи молочной железы. Данную клиническую ситуацию рекомендуется расценивать как T4b–c [2].

Изменения не коснулись категории (p)N. При использовании морфологической верификации для описания степени вовлечения ЛУ до хирургического лечения используется клиническая категория — cN. Для уточнения способа верификации добавляются следующие символы: f — при тонкоигольной аспирационной пункции или при core-/трепанобиопсии, sn — при биопсии сигнального ЛУ (например, cN1(f)). Категория pN используется после хирургического лечения — удаления первичной опухоли и аксиллярных ЛУ [2]. Обозначение наличия отдельных опухолевых клеток в ЛУ не изменилось — pN0(i⁺), но в 8-й классификации TNM присутствуют категории pN0(mol⁺) и pN0(mol[–]) для описания выявленных, но морфологически незначимых клеток.

Также изменения не коснулись категории M. Изолированные опухолевые клетки в отдаленных анатомических областях (циркулирующие опухолевые клетки и опухолевые клетки в костном мозге) обозначаются как M0(i⁺). Для описания изолированных опухолевых клеток, выявленных с помощью молекулярных методов, существуют категории M0(mol⁺) и M0(mol[–]) [3].

После проведения неoadъювантной терапии используются категории ypT и ypN, оценка которых проводится с помощью измерения наибольшего из сохраняющихся узлов резидуальной инвазивной опухоли без включения зоны фиброза вокруг капсулы опухоли или вовлеченного ЛУ.

Изменения в системе стадирования коснулись определения размеров первичных опухолей маленького размера, размера T при наличии множественных первичных опухолевых узлов, при наличии сателлитных опухолевых узлов в коже. Также изменения затронули определение размеров метастазов в аксиллярных ЛУ, категорий cNx, cM1 и pM1.

Для постнеoadъювантного раздела классификации были внесены следующие изменения: определение размеров ypT, определение размеров резидуальных метастазов в подмышечных ЛУ, пересмотренное определение полной морфологической ремиссии (ПМР).

Имеются существенные различия системы TNM-8 Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC) и системы TNM-8 Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Анатомические классификации в обеих системах идентичны, но TNM-8 AJCC позволяет выделять более сложные прогностические стадии. Помимо общих категорий T, N и M, для оценки прогностической стадии применяются такие параметры, как РЭ, РП, HER2. В дополнение может использоваться анализ генетического профиля, который позволяет снижать прогностическую стадию. Прогностическое стадирование позволяет распределять пациенток в определенные прогностические группы со сходным прогнозом. За счет применения дополнительных категорий в классификации прогностическая стадия может не совпадать с анатомической в ту или иную сторону.

Существует несколько базовых принципов того, как дополнительные прогностические факторы могут влиять на оценку прогноза заболевания на основании анатомической классификации. Таковым, например, является отсутствие РП при наличии экспрессии РЭ, что может повышать стадию заболевания. Наличие HER2 само по себе ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, однако за счет современной анти-HER2 терапии данный параметр может снижать прогностическую стадию. Тройной негативный фенотип, как правило, повышает прогностическую стадию. Степень злокачественности также может изменять стадию заболевания в ту или иную сторону.

Принципиальные изменения в классификации заключаются во внедрении в систему стадирования 4 биомаркеров: РЭ, РП, HER2 и степени злокачественности. Таким образом, к прогностическим параметрам системы T, N и M были добавлены молекулярные параметры, которые в совокупности позволили более точно формировать прогностические группы по стадиям.

Для пациенток, прошедших хирургическое лечение на 1-м этапе, последняя версия системы подразумевает возможность морфологической прогностической оценки (морфологическая оценка распространения опухоли — T и M в сочетании с биомаркерами). У больных, которым проводится неоадъювантная химиотерапия, используется постнеоадъювантное стадирование (ypT и ypN). В связи с недостаточным количеством накопленных статистических данных о пациентах, получавших неоадъювантную терапию, прогностическое стадирование для данной категории больных на данный момент не разработано.

Также в данной версии классификации TNM осуществляется попытка интеграции анализа генного профиля опухоли для стадирования заболевания. За прошедшие 2 десятилетия несколько исследова-

тельских групп сформировали панели генов, анализ которых позволяет более точно определять прогностическую перспективу в каждом конкретном клиническом случае. Одна из таких методик, MammaPrint, была изучена в проспективном исследовании MINDACT (Microarray In Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy), где проводилось сравнение с клинико-морфологической методикой и алгоритмом оценки прогноза Adjuvant!Online [4, 5]. После хирургического лечения пациенткам с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ с поражением или отсутствием поражения аксиллярных ЛУ, с низким риском на основании обоих методов была назначена только адъювантная гормонотерапия. Пациенткам с высоким риском на основании обеих методик была назначена адъювантная химиотерапия. Пациентки в группе с промежуточным риском были рандомизированы и получали оба вида лечения. Целью исследования было сравнение результатов оценки риска с помощью обеих методик. При первичном анализе методика MammaPrint позволила выделить группу пациенток с благоприятным прогнозом, которая не нуждалась в адъювантной химиотерапии [6].

В исследовании TAILORx в качестве прогностического инструмента использовался анализ 21 гена с помощью методики OncotypeDX [7]. Пациентки с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ без поражения аксиллярных ЛУ и риском прогрессирования болезни <11 баллов получали только адъювантную гормонотерапию. Пациенткам с риском прогрессирования болезни от 25 баллов и выше была назначена адъювантная химиотерапия с последующей гормонотерапией. Пациентки с промежуточным прогнозом (11–24 балла) были рандомизированы и получали только гормонотерапию или химиотерапию с последующей гормонотерапией. В настоящее время проанализированы результаты только в группе низкого риска: безрецидивная выживаемость в течение 6,9 года составила 98,6 %. Аналогичные результаты анализа 3 крупных баз данных SEER [8], западногерманской исследовательской группы PlanB [9] и Clalit [10] свидетельствуют о высокой воспроизводимости данного метода и позволяют с уверенностью отказываться от проведения адъювантной химиотерапии в группе пациенток с низким риском.

Две упомянутые выше методики применялись у более чем 100 тыс. больных и являются весомым доказательством воспроизводимости метода и его прогностической точности. На основании этих результатов стадия болезни у пациенток с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ с размером первичной опухоли T1–2 и отрицательными аксиллярными ЛУ может клинически расцениваться как Ia стадия независимо от размера опухоли. В текущей версии

классификации экспертный совет рекомендует такой подход к стадированию только для пациенток с низким риском прогрессирования болезни на основании анализа 21 гена с помощью методики OncotypeDX.

Система TNM-8 версии AJCC, позволяющая выделять прогностические группы пациентов, является попыткой более персонализированной классификации пациентов за счет интеграции в систему дополнительных прогностических категорий (PЭ, РП, HER2, степень злокачественности, анализ генетического профиля опухоли).

Прогностическое значение статуса аксиллярных лимфатических узлов

Статус аксиллярных ЛУ является одним из важных прогностических факторов для РМЖ [11, 12]. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ при наличии положительных аксиллярных ЛУ на 40 % меньше таковой пациенток с отрицательным статусом аксиллярных ЛУ [13–15]. Увеличение количества пораженных аксиллярных ЛУ приводит к уменьшению общей выживаемости независимо от размера первичной опухоли и других факторов [16]. Кроме того, риск локорегионарного рецидива (ЛРР) также повышается в зависимости от количества пораженных ЛУ [17]. Помимо характеристик первичной опухоли, состояние аксиллярных ЛУ также определяет показания к адъювантной системной и лучевой терапии.

Классификация TNM не подразумевает удаления конкретного числа аксиллярных ЛУ. AJCC рекомендует удаление не менее 6 ЛУ, но общепринято удаление не менее 10 ЛУ для адекватного стадирования [18, 19]. Неадекватная лимфодиссекция может приводить к необоснованному снижению стадии заболевания. Ряд авторов вынесли предположение о том, что отношение числа пораженных ЛУ к числу удаленных ЛУ может являться прогностическим фактором. В нескольких клинических исследованиях изучалось предположение о том, что это отношение является более значимым фактором в сравнении с абсолютным числом пораженных аксиллярных ЛУ [20, 21].

P.R. Rosen и соавт. (1989) провели исследование, наблюдая за группой из 644 больных РМЖ с I стадией (T1N0M0) и II стадией (T1N1M0). Длительность наблюдения составила 18,2 года. После завершения периода наблюдения 23 % пациенток умерли, у 3 % отмечалось прогрессирование заболевания, 74 % были без признаков прогрессирования заболевания. Вероятность рецидива болезни имела прямую связь с распространением болезни: 16 % рецидивов заболевания и 25 % летальных исходов возникли в период 2-й декады наблюдения. При стратификации по размеру опухоли пациентки с T1N0M0 и первичной опухолью размером ≤ 1 см имели существенно более высокую 20-летнюю безрецидивную выживаемость

(86 %) в сравнении с пациентками с T1N0M0 и первичной опухолью размером 1,1–2,0 см (69 %) [14].

В ретроспективном исследовании M. Schaapveld и соавт. (2006) были проанализированы результаты лечения 5314 больных РМЖ, получивших мастэктомию или органосохраняющую операцию, в период с 1994 по 1999 г. Проводилась оценка прогностического эффекта количества оцененных ЛУ. Медиана числа ЛУ, оцененных гистологически, составила 12 (1–43 ЛУ), у 59 % пациенток отсутствовало поражение ЛУ. Количество оцениваемых ЛУ было обратно пропорционально возрасту ($p < 0,001$) и прямо пропорционально размеру первичной опухоли ($p < 0,001$). Общая выживаемость была хуже среди пациенток, у которых количество проанализированных ЛУ составило < 10 , в сравнении с пациентками, у которых было проанализировано ≥ 10 ЛУ ($p < 0,001$). После поправки на возраст, размер опухоли, количество пораженных ЛУ оказалось, что количество оцененных ЛУ не влияло на относительную выживаемость [19].

P.J.M. Dings и соавт. (2013) провели ретроспективное исследование с использованием данных канцер-регистра Нидерландов. В исследование было включено 25315 случаев РМЖ с поражением аксиллярных ЛУ за период 1999–2005 гг. Больные были разделены на группы в соответствии с отношением количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ (низкое $\leq 0,20$; промежуточное 0,21–0,65; высокое $> 0,65$). Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. Для всей когорты 5- и 10-летняя выживаемость составила 78 и 62 % соответственно. Количество пораженных ЛУ коррелировало с общей выживаемостью (5-летняя общая выживаемость 84; 72; 55 % для больных с 1–3, 4–9, 10 и более пораженных ЛУ соответственно, $p < 0,001$). Отношение количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ также коррелировало с общей выживаемостью (5-летняя общая выживаемость составила 86, 75 и 54 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно, $p < 0,001$). При многофакторном анализе риск смерти увеличивался пропорционально увеличению отношения количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ ($p < 0,001$) [13].

Прогностическая роль возраста на момент постановки диагноза

В настоящее время РМЖ в большей степени рассматривается не как единая нозология, а как гетерогенная группа заболеваний, включающая как минимум 4 основных подтипа: люминальный А, люминальный В, базальноподобный и HER2-положительный [22]. Подтипы различаются экспрессией РЭ и РП, экспрессией и/или амплификацией HER2 и пролиферативной активностью опухоли. Тройной негативный подтип характеризуется неблагоприятным прогнозом

прежде всего из-за ограниченной чувствительности к химиотерапии [23]. Установлена и четко прослежена связь между молекулярными подтипами РМЖ и различным прогнозом заболевания [23, 24]. Также известна четкая взаимосвязь между возрастом пациентки на момент постановки диагноза и неблагоприятным прогнозом заболевания, что подтверждается рядом исследований [23, 25]. Под молодым возрастом в современной литературе подразумевается возраст моложе 40–45 лет [26]. На основании наличия определенных факторов риска, исхода заболевания, биологических особенностей опухоли ряд авторов выделяют отдельную возрастную группу очень молодых больных до 35 лет [27].

Несмотря на современную диагностику и достижения в адъювантной терапии РМЖ, выживаемость данной возрастной категории пациенток все еще существенно более низкая в сравнении с другими группами больных [27]. Это обусловлено как неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли, характерными для данной возрастной группы, так и непосредственно возрастом больных, так как даже при наличии в опухоли благоприятных факторов риск рецидива болезни у этой категории больных существенно выше [27]. Общая выживаемость больных РМЖ возрастом до 40 лет значительно ниже, чем у женщин 40–50 лет [26].

Рак молочной железы среди молодых женщин (<40 лет) характеризуется высокой пролиферативной активностью, менее благоприятным прогнозом и более высокой смертностью в сравнении с РМЖ у женщин более старшего возраста (≥ 40 лет) [28]. Для молодых больных характерны более крупные опухоли, более высокая степень злокачественности, отрицательный рецепторный статус и более частое поражение ЛУ, что способствует менее благоприятному прогнозу [29]. Различия в распределении факторов риска (раса, тип конституции, репродуктивные функции) между более молодыми и менее молодыми больными также может быть связано с разными характеристиками опухолей.

По-прежнему существуют противоречивые данные о влиянии возраста пациенток при определенных молекулярных подтипах РМЖ на прогноз. В одном из крупных исследований Н.А. Azim и соавт. (2012) с использованием анализа данных микрочипов у 3522 больных РМЖ с помощью многофакторного анализа была установлена прогностическая роль возраста вне зависимости от молекулярного подтипа опухоли [30]. При этом результаты другого крупного исследования Е.О. Jenkins и соавт. (2014) с использованием анализа данных микрочипов у 3947 больных РМЖ свидетельствуют о том, что прогностическая роль возраста обусловлена исключительно биологическими особенностями молекулярных подтипов [31]. С. Liedtke и соавт. (2013) провели работу по изучению

морфологических и клинических данных у больных тройным негативным РМЖ ($n = 1732$). Пациентки были разделены на 5 возрастных когорт (≤ 30 , 31–40, 41–50, 51–60 и > 60 лет). При однофакторном и многофакторном анализе было установлено, что увеличение возраста на момент постановки диагноза коррелировало с улучшением безрецидивной выживаемости ($p = 0,0003$) и общей выживаемости ($p < 0,0001$). Медиана безрецидивной выживаемости для пациенток возрастом 31–40 лет и старше 60 лет составила 4 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 2–5) и 8 лет (95 % ДИ 5–14) соответственно ($p = 0,0003$). При многофакторном анализе размер первичной опухоли, статус аксиллярных ЛУ, степень злокачественности и возраст оказались независимыми прогностическими факторами. Больные моложе 40 лет имели существенно более неблагоприятный прогноз [32]. В другом исследовании С. Liedtke и соавт. (2015) с помощью микроматричного анализа данных 4467 больных выявили, что тройной негативный и HER2-положительный подтипы РМЖ чаще встречаются у молодых пациенток. Поданализ отдельных подтипов позволил установить, что достаточная прогностическая значимость возраста (< 40 лет) наблюдается преимущественно для тройного негативного РМЖ, существенно ниже при люминальных подтипах и отсутствует при HER2-положительном подтипе. Молодой возраст ассоциировался с высокой частотой тройного негативного и HER2-положительного подтипов, с низкой частотой люминального А подтипа РМЖ. Пятилетняя выживаемость без рецидива и прогрессирования болезни у пациенток моложе 40 лет, в возрасте от 40 до 50 лет и старше 50 лет составила $54,3 \pm 3,5$; $68,5 \pm 1,9$ и $70,0 \pm 1,3$ % соответственно. Взаимосвязь возраста и молекулярного подтипа РМЖ свидетельствует о его важной роли в качестве прогностического фактора для больных [33].

L. Chollet-Hinton и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование опухолевых характеристик и эпидемиологических факторов у пременопаузальных и молодых больных РМЖ, участвовавших в исследовании Carolina Breast Cancer Study. Всего было проанализировано 5309 случаев, численность контрольной группы составила 2022 пациентки. Как в пременопаузальной, так и в постменопаузальной группах у молодых пациенток отмечалась тенденция к более агрессивной болезни: более развернутая стадия заболевания, отрицательный рецепторный статус, высокая частота встречаемости базальных подтипов РМЖ, высокая частота положительных аксиллярных ЛУ, более крупный размер опухолей [34].

Для оценки частоты ЛРР у молодых больных ранним РМЖ и прогностических факторов, влияющих на данное событие, М.А. Bollet и соавт. (2007) провели исследование, в которое были включены 209 пациенток моложе 40 лет. Больным выполнялось

органосохраняющее оперативное лечение, адъювантная лучевая терапия ± адъювантная химиотерапия. Медиана возраста составила 37 лет, возраст 66 (32 %) пациенток составил ≤35 лет, 143 (68 %) больные были старше 35 лет. Медиана наблюдения составила 12 лет. Наиболее частыми характеристиками опухоли в группе были первичная опухоль T1 (75 %), статус аксиллярных ЛУ pN0 (60 %). За период наблюдения было отмечено 76 ЛРР: 61 случай местного рецидива, 6 случаев рецидива болезни в регионарных ЛУ, 9 случаев местного и регионарного рецидива болезни. Частота ЛРР составила 38 % за период 10 лет, частота развития контралатерального РМЖ — 12 %. Возраст оказался единственным прогностическим фактором для ЛРР, относительный риск развития ЛРР увеличивался на 7 % при уменьшении возраста на каждый год. Наиболее часто ЛРР встречался в интервале 2–3 года наблюдения [35].

Е.О. Jenkins и соавт. (2014) провели ретроспективный анализ 3947 случаев РМЖ. Особенностью исследования был акцент на группе пациенток пожилого возраста (≥70 лет). Для выявления молекулярных подтипов РМЖ использовался алгоритм анализа генных сигнатур PAM50. Оценивалась взаимосвязь возраста и молекулярного подтипа с безрецидивной, общей выживаемостью, связанной непосредственно с заболеванием. Частота люминальных подтипов (А, В и А + В) увеличивалась с возрастом больных ($p < 0,01$; $< 0,0001$ и $< 0,001$ соответственно), в то время как частота базальноподобных опухолей снижалась ($p < 0,0001$). Среди пациенток в возрасте ≥70 лет люминальный В, HER2-положительный и базальноподобный подтипы РМЖ встречались с частотой 32, 11 и 9 % соответственно. Среди пожилых женщин при люминальных подтипах РМЖ наблюдались более благоприятные результаты лечения в сравнении с тройным негативным и HER2-положительными подтипами. После проведения многофакторного анализа молекулярных подтипов, лечения, размера опухоли, статуса регионарных ЛУ, степени злокачественности оказалось, что возраст по мере увеличения не оказывает негативного влияния на безрецидивную выживаемость и выживаемость, непосредственно связанную с заболеванием, в данной возрастной группе больных [31].

S. Loibl и соавт. (2015) изучали прогностическую значимость ПМР после неоадъювантной химиотерапии у молодых больных РМЖ. Был проведен метаанализ 8 исследований, в которых пациентки получали неоадъювантную терапию. В анализ вошло 8949 случаев РМЖ. Группу больных моложе 40 лет ($n = 1453$) сравнивали с группами больных 40–49 и старше 50 лет с учетом таких параметров, как ПМР, безрецидивная выживаемость, выживаемость без местного рецидива болезни, выживаемость без отдаленных метастазов, общая выживаемость, рецепторный статус, HER2-ста-

тус. Была выявлена четкая ассоциация ПМР с возрастом. Частота ПМР была значимо выше у молодых больных в сравнении с другими возрастными подгруппами (20,9 % против 17,7 и 13,7 %, $p < 0,001$). Данная зависимость прослеживалась для тройного негативного и гормоноположительного/HER2-отрицательного РМЖ. Безрецидивная выживаемость, выживаемость без местного рецидива болезни, выживаемость без отдаленных метастазов, общая выживаемость были существенно ниже в подгруппе молодых больных. Возраст оказался независимым прогностическим фактором для больных гормоноположительным/HER2-отрицательным РМЖ. Безрецидивная выживаемость оказалась самой низкой у пациенток моложе 40 лет и без ПМР. Частота ПМР была выше среди молодых больных, в особенности при гормоноположительном/HER2-отрицательном и тройном негативном РМЖ [36].

В ретроспективном исследовании L.C. Collins и соавт. (2012) были проанализированы патоморфологические характеристики и распределение молекулярных подтипов в зависимости от возраста в группе больных РМЖ моложе 40 лет ($n = 399$). В исследуемой когорте люминальный А подтип встречался в 33 % случаев, люминальный В — в 35 %, HER2-положительный — в 11 % и тройной негативный подтип — в 21 % случаев. В сравнении с обычной популяцией больных РМЖ, в исследуемой группе частота люминального В подтипа была выше (35 % против 10–25 %), частота люминального А подтипа была ниже (33 % против 60–70 %). Отличий в частоте стадий заболевания, в степени злокачественности опухолей в исследуемой группе по сравнению с обычной популяцией не наблюдалось [37].

Е.Т. Warner и соавт. (2013) провели ретроспективное изучение взаимосвязи между репродуктивными факторами и риском развития РМЖ в пременопаузальном возрасте среди женщин моложе 40 лет в сравнении с женщинами в перименопаузальном периоде старше 40 лет. В исследование вошло 374 случая РМЖ у больных до 40 лет и 2533 случая РМЖ у больных в возрасте ≥40 лет. Исследователи установили, что для опухолей в группе больных до 40 лет были характерны факторы неблагоприятного течения болезни: более высокая степень злокачественности, большие размеры опухоли, большая частота гормонотрицательных опухолей. Существенной взаимосвязи возраста, репродуктивных факторов и риска развития РМЖ в перименопаузальном возрасте обнаружено не было [29].

Таким образом, возраст является одним из ключевых предикторов биологической и этиологической гетерогенности РМЖ. По некоторым данным, возраст является более существенным определяющим фактором для гетерогенности опухоли, нежели менопаузальный статус.

Прогностическая значимость степени гистологической злокачественности

Лечение РМЖ должно опираться на надежные клинические и патоморфологические, прогностические и предиктивные факторы, позволяющие подобрать оптимальный терапевтический подход. При раннем РМЖ, где целесообразность использования системной терапии необходимо оценивать индивидуально для каждого пациента, в рутинной практике используются 3 базовых прогностических критерия: статус аксиллярных ЛУ, размер первичной опухоли и степень злокачественности опухоли. Ноттингемская (Elston–Ellis) модификация системы оценки злокачественности Скарфа–Блума–Ричардсона, также известная как Ноттингемская система оценки степени злокачественности опухолей молочной железы (НС), рекомендована к использованию различными профессиональными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения, AJCC, Королевский колледж патологов (UKRCPath).

Прогностическая значимость НС впервые была продемонстрирована в 1991 г. [38], а затем была подтверждена в множестве независимых исследований [4, 39]. В связи с тем, что оценка степени злокачественности по НС имеет независимое прогностическое значение, НС была объединена со статусом аксиллярных ЛУ и размером опухоли в Ноттингемский прогностический индекс [40]. Вследствие прогностической значимости НС она была включена в клинические рекомендации [41] и алгоритмы оценки прогноза и выбора терапии [42]. НС обеспечивает простую, малозатратную возможность оценки биологических и клинических свойств опухоли, легко интегрируемую в рутинную практику наряду с такими методами, как оценка статуса аксиллярных ЛУ и оценка размера опухоли.

Инвазивный РМЖ классифицируется в соответствии с гистологическим вариантом и степенью злокачественности опухоли. Хотя гистологический тип и может предоставить полезную прогностическую информацию, большая часть опухолей (60–75 %) не имеет особенных характеристик (в связи с чем существует термин «инвазивный протоковый рак неспецифического типа») [43]. Иные гистологические варианты РМЖ, имеющие собственные прогностические особенности, встречаются гораздо реже. Вследствие этого роль гистологических подтипов опухоли для выработки тактики лечения существенно ограничена [43].

Прогностическая значимость НС сопоставима с таковой других прогностических параметров: статуса аксиллярных ЛУ и размера опухоли. В исследовании D.E. Henson и соавт. (1991) была изучена выживаемость при 22616 случаях РМЖ. Показатели выживаемости в группе пациенток с I степенью злокачественности и II стадией РМЖ оказались аналогичными показателям в группе пациенток с III степенью злока-

чественности и I стадией РМЖ. Кроме того, в группе больных с I степенью злокачественности и опухолью не более 2 см 5-летняя выживаемость составила 99 %, даже несмотря на наличие положительных аксиллярных ЛУ [44]. В другом исследовании E.A. Rakha и соавт. (2008) были проанализированы 2219 случаев РМЖ с длительным периодом наблюдения. Исследование продемонстрировало, что степень злокачественности является важным параметром при лечении РМЖ, влияющим на отдаленные результаты при различных вариантах статуса аксиллярных ЛУ. Результаты исследования подтверждают, что степень злокачественности совместно со статусом аксиллярных ЛУ позволяет более точно оценивать потенциальные результаты лечения больных РМЖ и является основанием для использования данного параметра в таких многофакторных инструментах оценки прогноза, как Ноттингемский прогностический индекс или Adjuvant!Online [39].

Существует убедительное доказательство, позволяющее предполагать, что степень злокачественности может точно прогнозировать поведение опухоли, в особенности при ранних стадиях РМЖ, в отличие от такого зависимого от времени прогностического фактора, как размер опухоли (pT1a–c) [39]. Также степень злокачественности является независимым прогностическим фактором для отдельных подгрупп больных РМЖ. С. Desmedt и соавт. (2008) продемонстрировали, что для гормоноположительных, HER2-отрицательных опухолей ($n = 628$) при многофакторном анализе только степень злокачественности влияла на безрецидивную выживаемость (отношение рисков (ОР) 2,00; 95 % ДИ 1,18–3,37; $p = 0,01$) [45]. В работе E.A. Rakha и соавт. (2008) степень злокачественности оказалась единственным независимым прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости при гормоноположительном, HER2-отрицательном РМЖ ($n = 1,077$) (ОР 2,13; 95 % ДИ 1,79–2,53; $p < 0,0001$) [39]. Аналогичная взаимосвязь между степенью злокачественности и выживаемостью была выявлена у больных РМЖ с отрицательным статусом аксиллярных ЛУ ($n = 797$), которые получали только адъювантную гормонотерапию в послеоперационном периоде (ОР 1,85; 95 % ДИ 1,46–2,34; $p < 0,0001$); риск прогрессирования заболевания в течение 10 лет составил 7 % для I степени, 14 % для II степени и 31 % для III степени злокачественности [46]. Для больных гормоноположительным РМЖ с pN1 ($n = 316$) (ОР 2,07; 95 % ДИ 1,51–2,86; $p < 0,0001$) риск прогрессирования заболевания в течение 10 лет составил 5 % для I степени, 24 % для II степени и 43 % для III степени злокачественности [46].

A.M. Schwartz и соавт. (2014) провели крупный анализ 161 708 случаев операбельного РМЖ из базы данных SEER (программа эпидемиологического

надзора, эпидемиологии и отдаленных результатов) [47]. С помощью специально разработанного алгоритма была проанализирована 10-летняя выживаемость для каждой из комбинаций следующих факторов: T, N, степень злокачественности (всего 36 комбинаций). Данные пациенток были получены из базы данных SEER за период 1990–2000 гг. Временной промежуток был выбран с учетом необходимости анализа 10-летнего периода наблюдения. В исследование были включены только случаи с инфильтративным протоковым раком неспецифического типа и инфильтративным протоковым угревидным РМЖ. Десятилетнюю выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера.

Для любой из комбинаций T и N увеличение степени злокачественности приводило к пропорциональному снижению 10-летней выживаемости независимо от количества пораженных аксиллярных ЛУ и размеров первичной опухоли (рис. 1). Аналогичный анализ выживаемости был выполнен для каждой из 36 комбинаций. При определенной заданной степени поражения ЛУ выживаемость снижалась по мере увеличения размера первичной опухоли. При заданном размере первичной опухоли выживаемость снижалась по мере увеличения степени поражения ЛУ. Для каждой заданной комбинации T и N выживаемость уменьшалась по мере увеличения степени злокачественности.

Таким образом, степень злокачественности остается одним из ключевых самостоятельных прогностических факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения независимо от размера первичной опухоли и степени поражения аксиллярных ЛУ [47].

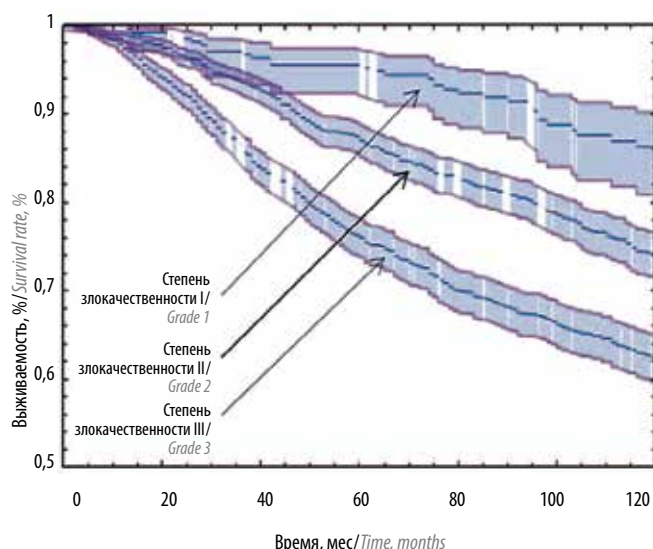


Рис. 1. Кривая «выживаемость–время» при раке молочной железы T1N2 [47]

Fig. 1. Survival curve for patients with T1N2 breast cancer [47]

Роль биомаркеров в выборе тактики лечения рака молочной железы

Биомаркеры играют важнейшую роль в лечении РМЖ. В настоящее время значение маркеров начинает выходить за пределы традиционных параметров, таких как РЭ, РП, HER2. Маркером может считаться параметр, отражающий нормальный биологический процесс, патологический процесс, ответ на терапевтическое вмешательство [48]. Гистологические, иммуногистохимические, физиологические и радиологические параметры могут быть биомаркерами. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) опубликовало рекомендации по клиническому использованию биомаркеров (помимо системы стадирования TNM) для выбора терапии при диссеминированном РМЖ [16] и для выбора адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ [49]. Несмотря на растущее число маркеров, используемых в клинической практике, этот набор пока существенно меньше количества маркеров, находящихся на стадии изучения. Это обусловлено многочисленными трудностями внедрения маркеров в клиническую практику.

В настоящее время существуют препятствия для рутинного использования результатов исследуемых маркеров в клинической практике и принятия терапевтического решения: вариабельность метода определения параметра, а также преаналитические факторы: условия забора и хранения биобразцов, гетерогенность популяции, информативность и надежность метода и пр. [50].

Для клинического применения маркеров требуется использование надежных методов их оценки. Для внедрения метода оценки маркера необходимо сочетание 3 принципиальных условий: материала для оценки параметра, метода, используемого для измерения параметра, и критериев оценки результатов измерения параметра [51].

Большинство маркеров, влияющих на тактику лечения РМЖ, уже претерпели эволюцию метода оценки. К примеру, экспрессия РЭ прежде оценивалась с помощью реакции связывания с лигандом в опухолевом цитозоле и измерялась в количественных единицах. В настоящее время экспрессия РЭ выявляется иммуногистохимически в срезе с парафинового блока и оценивается полуколичественным методом [52].

Для оценки клинического потенциала маркера необходимо четко понимать его целевое использование в принятии клинических решений. Основными задачами клинического использования биомаркеров являются формирование прогноза, выбор терапии и мониторинг прогрессирования болезни [48]. Использование маркера также должно учитывать клинические параметры, включая стадию заболевания, проведенное лечение и другие факторы, на основании которых

происходит разделение пациентов на подгруппы, требующие различного лечебного подхода [48]. Основное препятствие для внедрения множества маркеров в клиническую практику — корреляция между значениями маркера и результатами наблюдательных исследований в гетерогенной популяции, которая часто не становится полезной в клиническом применении [48].

Прогностические маркеры используются для определения вероятности клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания [51]. В контексте онкологии термин «прогноз» используется безотносительно лечения (например, до хирургического лечения) либо в том случае, когда все пациенты получают один вариант стандартной терапии, но при этом могут иметь разные перспективы. Примером прогностического маркера является наличие положительных ЛУ, выявленных после хирургического лечения, что определяет более высокую вероятность прогрессирования болезни. Больные РМЖ, являющиеся носителями мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, имеют высокий риск развития 2-го РМЖ и рака яичников. В иных случаях применения понятия «прогноз» — например, в случае применения таргетной терапии либо в тех клинических ситуациях, когда имеются различные варианты терапии — прогностические маркеры могут быть и предиктивными. Хотя и потенциальные мишени для новых препаратов часто сначала открываются в качестве прогностических маркеров. В том случае, если исследуемый препарат способен воздействовать на биомаркер, имеющий отрицательное прогностическое значение, новый метод лечения способен улучшить клинические результаты. Подобная ситуация сложилась с гиперэкспрессией HER2, который изначально был открыт как отрицательный прогностический фактор. Препараты, воздействующие на HER2, впоследствии существенно улучшили результаты лечения пациенток, нуждавшихся как в паллиативной, так и в адъювантной терапии [53].

Понятие предиктивного маркера используется в случаях, когда необходимо выявить отдельную группу пациентов, у которой, в отличие от остальной части больных без данного маркера, отмечается значительный положительный или отрицательный эффект от ассоциированного с биомаркером вмешательства или воздействия [51]. Одним из значений понятия «предиктивный маркер» является ситуация, в которой осуществляется выбор между 2 различными вариантами лечения (как, например, в случае выбора адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ) с последующей оценкой таких параметров, как общая выживаемость, безрецидивная выживаемость. Для такого маркера синонимичной характеристикой является маркер выбора терапии. Это означает, что эффект определенного варианта лечения, в сравнении с другими, зависит от значения уровня соответствующего маркера. Биомаркер позволяет прогно-

зировать эффект лечения, отсутствие эффекта лечения или даже потенциальный вред определенного воздействия. Самым очевидным примером предиктивного маркера для выбора лечения является рецепторный статус у больных РМЖ, используемый для назначения гормонотерапии [52].

Маркеры наблюдения используют в серии для оценки статуса заболевания, клинического состояния или для подтверждения экспозиции к фактору внешней среды или лекарственному препарату [51]. В онкологии маркеры сыворотки крови и инструментальные маркеры широко используются для мониторинга пациентов, для выявления признаков персистирующего заболевания или прогрессирования заболевания. Такие сывороточные маркеры, как раковый эмбриональный антиген, различные раковые антигены, могут использоваться для мониторинга метастатической болезни [54].

Внедрение таргетной терапии в рутинную клиническую практику, в которой назначение современных режимов лечения выбирается на основании диагностических параметров, определяемых в опухоли, является значительным шагом в сторону индивидуализированного противоопухолевого лечения. Анализ генетического материала с помощью молекулярных методик позволил выявить новые прогностические и предиктивные маркеры, а также генные сигнатуры, которые превосходили по своей значимости стандартные рутинные методики [55]. Подобные открытия в достаточно короткие сроки формируют новые лечебные и диагностические подходы [53].

Руководство ASCO по использованию биомаркеров для выбора адъювантной терапии при раннем РМЖ было опубликовано в 2016 г. [49]. В работе было проанализировано 50 различных исследований (среди них 3 метаанализа, 1 рандомизированное клиническое исследование) биомаркеров при РМЖ в период с 2006 по 2014 г. В дополнение к РЭ, РП, HER2, по мнению авторов, достаточное свидетельство клинического значения было обнаружено для следующих маркеров: Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index, а также урокиназного активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в различных подгруппах больных РМЖ. Ни один из биомаркеров, за исключением РЭ, РП, HER2, не продемонстрировал своей предиктивной значимости для выбора режимов адъювантного лечения.

Персонализация лечения рака молочной железы

Принципы персонализации терапии давно внедрены в лечение РМЖ и включают анализ клинических данных, морфологических характеристик опухоли и молекулярный анализ рецепторного статуса и HER2-статуса. Наличие положительного рецепторного статуса является индикатором потенциального эффекта гормонотерапии. Гиперэкспрессия HER2

является показанием для применения анти-HER2-терапии. РМЖ без экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 называется тройным негативным и требует назначения иных вариантов терапии [56]. Таким образом, корректный морфологический диагноз совместно с точными молекулярными характеристиками опухоли является важным клиническим критерием выбора наиболее эффективного режима лечения.

Прогностическое значение рецепторов стероидных гормонов. Рецепторы стероидных гормонов играют одну из ключевых ролей в формировании как ткани молочной железы, так и РМЖ. Влияние эстрогенов при РМЖ было выявлено еще более 100 лет назад. Анализ экспрессии рецепторов применяется не только для классификации опухоли, но и для выбора лечения. Экспрессия РЭ и РП в опухоли ассоциирована с благоприятным прогнозом и чувствительностью к гормонотерапии.

Методы оценки РЭ были впервые представлены еще в конце 1970-х годов. В период с 1970-х до 1990-х гг. методы исследования были основаны на связывании с лигандом эстрадиола, меченого радиоизотопом, в гомогенизированном свежемороженом образце опухолевой ткани. Позже для лабораторного использования стали доступны антитела к РЭ и РП, что позволило оценивать экспрессию рецепторов иммуногистохимически в свежемороженных образцах опухолевой ткани. Данный анализ позволял достигать более точных результатов по сравнению с исходными методиками. Существенный прорыв случился с момента изобретения моноклональных антител, позволявших оценивать экспрессию РЭ и РП на обычных срезах с парафиновых блоков [57].

Считается, что около 20 % всех случаев тестирования РЭ и РП являются неточными [52], хотя, с другой стороны, «золотого стандарта» не существует. Наиболее точным методом выявления экспрессии РЭ и РП можно было бы считать клинический ответ на гормонотерапию, однако на практике это нереализуемо. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены преаналитическими, аналитическим и постаналитическими факторами, которые требуют стандартизирования для точной оценки рецепторного статуса опухоли. Такие рекомендации даны ASCO совместно с Колледжем американских патологов (College of American Pathologists, CAP) [52].

Заключения, описывающие рецепторный статус опухоли, должны включать как минимум долю опухолевых клеток с положительно окрашенными ядрами, интенсивность окрашивания в сравнении с положительным контролем. С целью минимизации влияния холодовой ишемии на анализ необходимо минимизировать время от забора материала до фиксации, которое не должно превышать 1 ч. ASCO и CAP рекомендуют

фиксацию в 10 % буферном растворе формальдегида в течение 6–72 ч как для материала трепанобиопсии, так и для операционного материала. Для материала трепанобиопсии возможна и кратковременная фиксация (до 45 мин), которая не ухудшает выявления экспрессии рецепторов по сравнению со стандартной фиксацией [58].

Хотя оценка положительного рецепторного статуса патологом происходит преимущественно субъективно, исследование по сравнению рутинной и экспертной оценки рецепторного статуса продемонстрировало высокую согласованность мнений различных исследователей. Дискордантность в оценке РЭ и РП рутинными специалистами и экспертами составила всего 1 и 6 % соответственно [59]. Все же трудности интерпретации результата возникают при отсутствии установленных пороговых значений.

Уровень экспрессии рецепторов гормонов измеряется в доле (в процентах) положительных ядер независимо от интенсивности окрашивания [52]. Альтернативным вариантом оценки являются шкалы, учитывающие и долю окрашенных ядер, и интенсивность окрашивания, такие как шкала Allred и H-шкала [52]. Шкала Allred суммирует баллы оценки количества окрашенных клеток от 0 до 5 и баллы оценки интенсивности окрашивания от 0 до 3. Таким образом, диапазон значений по шкале составляет от 0 до 8. Шкала H предоставляет общий балл от 0 до 300, вычисляемый на основе доли слабо, умеренно и интенсивно окрашенных клеток [52].

Несмотря на то что оценка рецепторного статуса в послеоперационном материале выполняется в центральном участке опухоли, что дает подробную картину гетерогенности опухоли и обеспечивает наилучшие условия для окрашивания, в случае применения неoadъювантной химиотерапии до лечения необходимо выполнение трепанобиопсии. Для РЭ уровень конкордантности между операционным материалом и материалом биопсии составляет 95–98 %. Конкордантность для РП существенно меньше и составляет 85–90 % [60].

Выбор порогового значения рецепторов эстрогена. Существует 2 основных вида РЭ: РЭ α и РЭ β . Наиболее изучены РЭ α . РЭ α кодируются геном ESR1, располагающимся на длинном плече 6-й хромосомы, РЭ β кодируются геном ESR2 на 14-й хромосоме. РЭ α и РЭ β имеют гомологичную структуру, состоят из 6 доменов (A, B, C, D, E, F).

Не существует единого мнения о том, какая доля положительных по экспрессии ядер клеток может позволить считать опухоль гормоноположительной. В настоящее время общепризнанным пороговым значением считается 10 % положительных клеток [52]. При использовании порогового значения в 1 % около 70 % больных первичным РМЖ являются РЭ-положительными.

Опухоли с не менее чем 1 % РЭ-положительных клеток демонстрируют значимый ответ на гормонотерапию [52]. С учетом относительно благоприятного профиля токсичности данной группы препаратов, ASCO и CAP рекомендуют рассматривать возможность назначения гормонотерапии пациенткам при наличии как минимум 1 % РЭ-положительных клеток в опухоли. Уровень РЭ-положительных клеток является важным предиктором ответа на гормонотерапию и благоприятным прогностическим фактором. Больные с высоким уровнем экспрессии РЭ демонстрируют более высокую вероятность ответа на гормонотерапию, более высокую длительность ответа на эндокринотерапию и, как следствие, более высокую выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость [52].

Существует несколько антител, используемых для определения экспрессии РЭа с помощью иммуногистохимического метода. В рекомендациях ASCO/CAP упоминаются антитела 6F11, SP1 и 1D5 [52]. Дольковый, муцинозный, папиллярный, крибриформный, тубулярный, дуктолобулярный и высокодифференцированный протоковый подтипы РМЖ чаще всего сопровождаются наличием экспрессии РЭа. Наоборот, при метастатическом, медулярном, *BRCA1*-ассоциированном, низкодифференцированном протоковом РМЖ экспрессия РЭа наблюдается редко.

Экспрессию РЭа можно также определять на уровне матричной РНК с помощью отдельного анализа или в рамках мультигенного тестирования [52]. Например, анализ 21 гена OncotypeDx включает исследование РЭа. Однако в настоящее время нет данных о преимуществе измерения матричной РНК РЭа по сравнению со стандартным иммуногистохимическим исследованием [61].

Значение амплификации при РМЖ впервые было описано в работе F. Holst и соавт. (2012), где было продемонстрировано, что в 36 % случаев РМЖ отмечается амплификация РЭа, выявляемая с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и сопровождающаяся благоприятным прогнозом и высокой частотой ответа на эндокринотерапию [62].

В ретроспективное исследование М. Yi и соавт. (2014) было включено 9369 больных РМЖ, получивших лечение в период с 1990 по 2011 г. Пациентки были распределены на 3 группы в зависимости от степени положительного окрашивания на РЭ: ≥ 10 % окрашенных клеток, 1–9 % окрашенных клеток, < 1 % окрашенных клеток. Характеристики пациенток, опухоли, проводившегося лечения оценивались и сравнивались между группами. Оценивали общую и безрецидивную выживаемость, медиану времени до прогрессирования болезни. С помощью многофакторного анализа проводили оценку прогностических факторов. У 80,5 % ($n = 7764$) пациенток опухоль имела положительный

РЭ-статус ≥ 10 %, у 2,6 % ($n = 250$) опухоль имела 1–9 % окрашенных клеток, у 16,9 % ($n = 1625$) РЭ-статус был отрицательным. Медиана возраста составила 55 (от 21 до 99) лет. Первая стадия заболевания была у 50,5 % больных, II стадия – у 36,5 %. У большинства пациенток в популяции исследования отмечалась II степень злокачественности (48,2 %) и III степень злокачественности (38,4 %).

Пациентки с 1–9 % положительно окрашенных клеток были моложе больных с РЭ-статусом ≥ 10 % (медиана возраста 53 и 56 лет соответственно, $p < 0,0001$) и имели более распространенный опухолевый процесс (II/III клинические стадии в 61,6 % случаев в сравнении с 43,7 %, $p < 0,0001$), а также чаще оказывались кандидатами для проведения неoadъювантной химиотерапии (47,6 % по сравнению с 29,2 %, $p < 0,0001$). Также у данной группы больных чаще выявлялись HER2-положительный РМЖ (27,6 % по сравнению с 13,1 %, $p < 0,0001$) и III степень злокачественности (81,6 % по сравнению с 27,9 %, $p < 0,0001$).

При оценке выживаемости с медианой наблюдения 5,1 года оказалось, что выживаемость пациенток с РЭ-статусом 1–9 % была хуже, чем у больных с РЭ-статусом ≥ 10 %. Оценка результатов проводилась в том числе с поправкой на клиническую стадию болезни и степень злокачественности опухоли. Показатели выживаемости не имели существенных различий среди групп пациенток с РЭ-статусом 1–9 % и отрицательным РЭ-статусом. Клинические и патоморфологические показатели отличались в группах с РЭ-статусом 1–9 и ≥ 10 %. Гормонотерапия оказалась неэффективной в группе пациенток с РЭ-статусом 1–9 %, как и в группе пациенток с РЭ-отрицательным статусом.

Клинические и патоморфологические характеристики опухоли у пациенток с РЭ-статусом 1–9 % имели больше сходства с таковыми при РЭ-отрицательных опухолях [63].

S. Park и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование прогностического значения отрицательной экспрессии РЭ и РП у больных люминальным В HER2-отрицательным РМЖ. В исследование было включено 183 случая люминального В HER2-отрицательного РМЖ с наличием положительных РЭ или РП, Ki-67 > 14 %. Все пациентки были разделены на 2 когорты: РЭ-положительные, РП-положительные и РЭ-отрицательные или РП-отрицательные. Были проанализированы клинические и морфологические параметры в соответствии с отсутствием экспрессии РЭ или РП.

Статистически значимой разницы между когортами в стадии TNM, проведенном хирургическом лечении не было. При этом в группе РЭ- или РП-отрицательных пациенток наблюдались более зрелый возраст (≥ 45 лет), более высокая степень злокачественности, более низкая экспрессия Bcl-2 и более высокий

уровень Ki-67 (>50 %). Безрецидивная и общая выживаемость были существенно меньше в группе РЭ- или РП-отрицательных пациенток в сравнении с РЭ/РП-положительными ($p = 0,0038; 0,0071$).

В РЭ- или РП-отрицательной группе отмечался существенно менее благоприятный прогноз в сравнении с РЭ/РП-положительной, что позволяет предположить отсутствие экспрессии РЭ или РП при люминальном В, HER2-отрицательном подтипе РМЖ прогностическим маркером [64].

V. Sopik и соавт. (2017) изучали прогностический эффект экспрессии РЭ при РМЖ в зависимости от возраста. В ретроспективное исследование было включено 1910 больных РМЖ с I–III стадиями, получавших лечение в период с 1987 по 2000 г. В анализе учитывались такие факторы, как размер первичной опухоли, статус аксиллярных ЛУ, рецепторный статус, проведенное лечение, причина смерти. Оценка выживаемости, связанная с РМЖ при положительном и отрицательном статусе РЭ, проводилась с помощью метода Каплана–Мейера.

Число пациенток в РЭ-положительной группе составило 1347 (70,5 %); 563 (29,5 %) пациентки были включены в РЭ-отрицательную группу. Пятнадцатилетняя выживаемость, связанная с РМЖ, составила 77 % для РЭ-положительной группы и 70 % для РЭ-отрицательной группы (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,85; $p = 0,00006$). Прогностическая значимость экспрессии РЭ менялась в зависимости от возраста. Среди 213 больных, у которых диагноз был установлен до 40 лет, выживаемость при РЭ-положительном статусе была ниже, чем при РЭ-отрицательном статусе (55 % против 61 %; скорректированное ОР 0,90; 95 % ДИ 0,57–1,41; $p = 0,64$). Среди 1697 пациенток в возрастном диапазоне 40–75 лет 15-летняя выживаемость, связанная с РМЖ, была существенно выше в РЭ-положительной группе в сравнении с РЭ-отрицательной (78 % против 72 %; скорректированное ОР 0,60; 95 % ДИ 0,47–0,76; $p < 0,0001$).

Положительный РЭ-статус является благоприятным прогностическим фактором при РМЖ у больных старше 40 лет [65].

Прогностическое значение рецепторов прогестерона. Существует 2 варианта РП: РПа и РПб. Преимущественное значение при РМЖ имеет РПа. Оба типа рецепторов кодируются геном PGR, располагающимся на 11-й хромосоме. Подобно РЭ, РП имеет регуляторный домен, располагающийся на N-конце, ДНК-связывающий домен, домен, связывающий лиганд, на C-конце.

Хотя большинство актуальных руководств рекомендуют исследование уровня РП у всех больных РМЖ, его клиническое значение до сих пор остается дискуссионным. Исследования, изучающие значимость определения РП в сравнении с РЭ, демонстри-

руют противоречивые результаты. Ретроспективные данные 2 крупных баз данных позволяют полагать, что адъювантная гормонотерапия у больных РЭ- и РП-положительным РМЖ приносит более существенный результат в сравнении с РЭ-положительными и РП-отрицательными больными РМЖ [66]. С другой стороны, метаанализ EBCTCG продемонстрировал, что РП-статус не обладает предиктивным значением для эффективности тамоксифена [67].

Согласно рекомендациям ASCO/CAP положительной экспрессией РП, определенной иммуногистохимически, считается уровень ≥ 1 %. В большинстве европейских стран пороговым уровнем считают 10 % (аналогично определению уровня РЭ) [52].

Существует ряд антител, используемых для определения экспрессии РП. ASCO/CAP рекомендуют клоны 1294 и 312. Также используются клоны 16, PgR 636, клон 1E2. Дольковый, муцинозный, папиллярный и тубулярный подтипы РМЖ преимущественно положительны по РП. Угревидный и воспалительный подтипы РМЖ являются РП-положительными только в 50 % случаев.

Рецепторы прогестерона могут определяться на уровне матричной РНК с помощью индивидуальных тестов или в рамках мультигенного исследования [52]. Например, исследование 21-генной сигнатуры OncotypeDx включает РП. Но сравнение определения экспрессии РП и определения РП методом полимеразной цепной реакции продемонстрировало 12 % уровень дискордантности [52]. Таким образом, определение матричной РНК РП не имеет преимуществ по сравнению с иммуногистохимическим исследованием и не рекомендуется к применению.

Прогностическое значение Ki-67. Ki-67 – антиген, впервые описанный I. Gerdes и соавт. (1984) [68]. Ген, кодирующий Ki-67, находится на длинном плече 10-й хромосомы (10q25) и состоит из 15 экзонов и 14 интронов [69]. Локализация белка строго зависит от фазы клеточного цикла: во время интерфазы белок находится на мембране ядра, во время митоза – на периферии конденсированного хроматина [70]. Белок фосфорилируется посредством серина и треонина, его ингибирование приводит к остановке клеточной пролиферации [71]. В течение клеточного цикла экспрессия Ki-67 вариабельна: уровень белка низкий во время фазы G1 и ранней S-фазы, максимальный уровень наблюдается во время митоза. Во время анафазы и телофазы наблюдается снижение экспрессии белка; во время фазы G0 экспрессии белка не наблюдается [72].

Основным методом оценки является подсчет доли в процентах окрашенных опухолевых клеток. Ручной метод является плохо воспроизводимым. Для оценки большого количества образцов материала применяются автоматизированные методы. Однако они обладают погрешностью в связи с возможностью подсчета сигналов

от ядер доброкачественных клеток [73]. Метод тканевых матриц широко используется морфологическими лабораториями. Данный метод является воспроизводимым даже при наличии образца ткани размером 0,6 мм [74].

Уровень экспрессии Ki-67 в нормальной ткани молочной железы составляет <3 % [75]. Экспрессия Ki-67 увеличивается от доброкачественных заболеваний ткани молочной железы до рака *in situ* и инвазивного РМЖ [76].

F.G. Wiesner и соавт. (2009) в попытке оценить прогностическую значимость Ki-67 в рутинной клинической практике у больных РМЖ установили, что при многофакторном анализе экспрессия Ki-67 оказалась статистически значимой для общей и безрецидивной выживаемости. Авторы пришли к выводу о независимой прогностической значимости Ki-67 [77]. E. Azambuja и соавт. (2007) провели метаанализ 29 исследований (15 исследований — больные РМЖ без поражения аксиллярных ЛУ, 8 исследований — больные с поражением аксиллярных ЛУ). Авторы пришли к выводу о том, что уровень экспрессии Ki-67 отрицательно влияет на общую и безрецидивную выживаемость [78]. R. Stuart-Harris и соавт. провели метаанализ 43 исследований, в который было включено 15 790 случаев РМЖ, и выявили четкую корреляцию между Ki-67 и общей выживаемостью [79]. M. Klintman и соавт. (2010) продемонстрировали, что Ki-67 является прогностическим у больных РМЖ при отсутствии поражения аксиллярных ЛУ (прогностическую значимость они подтверждают для РЭ-положительных опухолей со II степенью злокачественности) [80]. A.E. Pinto и соавт. (2008) продемонстрировали, что экспрессия Ki-67 не имеет значимой корреляции с общей выживаемостью [81]. Прогностическая значимость Ki-67 не была продемонстрирована при значении 1, 10 и 20 % в исследовании F. Penault-Llorca и соавт. [82].

Ki-67 повсеместно используется в качестве прогностического и предиктивного маркера при РМЖ.

S. Gandini и соавт. (2013) использовали для исследования данные 274 пациенток, которые не получали экспериментального лечения в 3 предоперационных исследованиях, проведенных в одном учреждении. Проводили оценку связи между изменением уровня экспрессии Ki-67 в образцах морфологического материала, полученных при хирургическом лечении, в сравнении с образцами материала, полученными при биопсии, и рядом различных факторов: возрастом, индексом массы тела, прогностическими и предиктивными факторами, в том числе молекулярными подтипами, временем от биопсии до хирургического лечения, уровнями инсулиноподобного фактора роста 1, связывающего половые гормоны глобулина, С-реактивного белка. Было проанализировано 269 парных образцов опухоли, полученных при биопсии и при хирургическом вмешательстве. Общее среднее значение

изменения показателя составило $2,2 \pm 9,2$ % спустя 41 сут (медиана интервала между измерениями, диапазон 33–48 сут). Единственным фактором, который был ассоциирован со значимым изменением уровня Ki-67 ($p = 0,004$), оказался молекулярный подтип РМЖ. Медиана увеличения уровня экспрессии Ki-67 составила 5,3 % (95 % ДИ 2,3–8,3; $p = 0,0005$) при опухолях с положительной экспрессией HER2 ($n = 36$) и 5,4 % (95 % ДИ 2,9–7,9; $p < 0,0001$) при трижды негативном РМЖ ($n = 78$) (рис. 2). При люминальном А ($n = 46$), люминальном В ($n = 85$) и люминальном В с экспрессией HER2 ($n = 24$) подтипах РМЖ существенного изменения уровня Ki-67 не наблюдалось [83].

Для HER2-положительного и трижды негативного РМЖ было достоверно установлено существенное повышение уровня экспрессии Ki-67 в образцах послеоперационного материала по сравнению с уровнем маркера в материале биопсии. Значимое изменение уровня Ki-67, свидетельствующее об увеличении пролиферации опухолевых клеток, может быть обусловлено заживлением раны после биопсии, что необходимо учитывать при анализе результатов предоперационных клинических исследований [83].

Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы. Как уже говорилось выше, РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей с различными гистологическими формами, молекулярными свойствами, клиническими особенностями и результатами лечения. Анализ этих параметров на индивидуальном уровне должен улучшать результаты лечения пациентки, влияя тем самым на ее качество жизни и выживаемость. В настоящее время лечение РМЖ опирается лишь на ряд клинико-морфологических прогностических факторов и ограниченное число предиктивных биомаркеров. Клинико-морфологические характеристики опухоли были исторически самой ранней классификацией, которая коррелировала с результатами лечения [84]. В дополнение к факторам стадирования заболевания степень злокачественности, которая является морфологическим суррогатом биологических свойств опухоли, определена рядом исследований как независимый прогностический фактор для РМЖ [39]. Степень злокачественности используется в Ноттингемском прогностическом индексе и имеет такую же прогностическую значимость, как и аксиллярный статус [85]. Другие клинико-морфологические параметры включают лимфоваскулярную инвазию, возраст и менопаузальный статус пациентки.

Существует целый ряд доказательств того, что прогностические факторы, используемые в рутинной клинической практике, недостаточно отражают биологическую гетерогенность опухолей. Опухоли со сходными морфологическими свойствами могут существенно отличаться с точки зрения течения заболевания и ответа на лечение. К примеру, почти

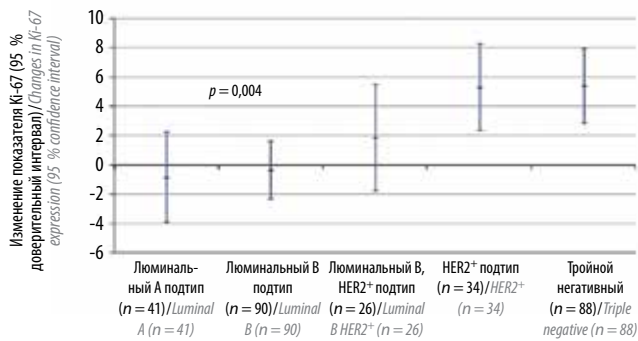


Рис. 2. Гистограмма «Медиана экспрессии Ki-67 при различных молекулярных подтипах рака молочной железы» [83]

Fig. 2. Histogram "Median Ki-67 expression in different molecular subtypes of breast cancer" [83]

у 30 % больных без поражения аксиллярных ЛУ, формально относящихся к благоприятной прогностической группе, в будущем отмечались рецидивы болезни [86]. Примерно у такой же части больных с поражением аксиллярных ЛУ, формально относящихся к прогностически неблагоприятной группе, не наблюдалось рецидива болезни [87]. С учетом внедрения маммографического скрининга, более глубокого понимания биологии РМЖ, современного спектра лечебных средств, требуется более глубокое понимание прогностических и предиктивных характеристик опухоли, что, в свою очередь, позволит двигаться в сторону персонализированной медицины.

Биологические свойства опухоли в рутинной практике могут оцениваться с помощью таких морфологических параметров, как дифференцировка опухоли, пролиферативный статус, лимфоваскулярная инвазия. Однако существуют более точные молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли, позволяющие оценить свойства опухоли индивидуально. Оценка состояния отдельных генов в рутинной практике может осуществляться посредством иммуногистохимического метода, FISH, иммуносорбентного анализа с ферментной меткой. Современные достижения в исследовании генома позволяют исследовать сотни генов с помощью единичного анализа.

Свою предиктивную и прогностическую ценность уже доказали РЭ, РП, HER2, исследование которых является неотъемлемой стандартной частью обследования больных РМЖ в соответствии со многими клиническими рекомендациями [52, 88]. Современный стандарт оценки РЭ — иммуногистохимическое исследование морфологического материала. Считается, что современные иммуногистохимические методики имеют умеренную предиктивную ценность (30–60 %) в отношении эффективности гормонотерапии. Отрицательная предиктивная ценность показателя экспрессии РЭ достаточно высока (РЭ-отрицательный статус по данным иммуногистохимического исследо-

вания, который встречается в 20–30 % случаев, позволяет выявить популяцию пациенток, которые не получают пользы от гормонотерапии) [67]. Около 40 % РЭ-положительных опухолей отрицательны по РП. Отсутствие экспрессии РП при РЭ-положительных опухолях может быть суррогатным маркером резистентности к тамоксифену (считается, что РЭ-положительные, РП-отрицательные опухоли менее чувствительны к гормонотерапии) [46, 66]. РП-статус может позволить предсказать эффект от гормонотерапии как при адъювантной терапии, так и при лечении метастатической болезни [89]. Существует множество данных о прогностической и предиктивной важности РП [46, 90–92].

Амплификация HER2 встречается в 13–20 % случаев РМЖ, около 55 % случаев РЭ-отрицательны [93, 94]. Ряд исследований продемонстрировал, что гиперэкспрессия/амплификация HER2 является предиктором неблагоприятного прогноза и неудовлетворительного ответа на системную терапию [95–97]. После создания анти-HER2-терапии появилась клиническая рутинная целесообразность определения HER2.

Рецепторы эстрогенов, РП, HER2 оцениваются в рутинной практике для оценки потенциального эффекта гормонотерапии и анти-HER2-терапии. Кроме того, прогностическое и предиктивное значение данных маркеров может меняться в зависимости от их комбинации [98] и в сочетании с индексом пролиферации Ki-67 [99]. Большинство исследований на основе иммуногистохимического метода используют оценку РЭ, РП, HER2 в качестве суррогатной методики для определения молекулярного подтипа РМЖ, изначально выделенного на основе генного профиля экспрессии. Положительные РЭ, РП использовались для определения люминальных подтипов РМЖ, экспрессия HER2 — для определения HER2-положительного подтипа, отсутствие экспрессии РЭ, РП, HER2 — для определения базальноподобного подтипа [100, 101]. Ряд авторов РЭ-, РП-положительные опухоли с гиперэкспрессией HER2 расценивают как люминальный В подтип [100, 102]. В связи с этим определение экспрессии РЭ, РП, HER2 является доступным методом, имеющим прогностическую и предиктивную ценность.

Экспрессия гена — технический термин, обозначающий активность гена. Активность оценивается с помощью подсчета молекул матричной РНК в определенном типе клеток или ткани. Экспрессия всех генов в конкретном образце называется генетическим профилем (генной сигнатурой, генетическим портретом); большинство опухолей демонстрируют определенные профили экспрессии, связанные со специфическими биологическими свойствами опухоли [103, 104].

Впервые молекулярно-генетические подтипы РМЖ на основании профиля экспрессии генов,

принимающих участие в развитии РМЖ, были выделены в работе Т. Sørli и соавт. (2001) [24]. В исследовании было изучено 78 образцов опухолей молочной железы, в которых была проанализирована экспрессия 1753 генов. На основании результатов статистического анализа кластерного метода было выделено 4 варианта опухолей: люминальный А подтип, люминальный В подтип, базальноподобный или тройной негативный подтип, HER2-положительный подтип. Для создания молекулярной классификации был выбран ряд маркеров, позволявших разграничить подтипы:

- люминальный А подтип: гормонозависимые опухоли с низким злокачественным потенциалом. В опухоли отмечается экспрессия РЭ, РП, отсутствие HER2. Кроме того, отмечается экспрессия специфичных для люминального подтипа цитокератинов и маркеров: ER-α, FOXA1, GATA3, XBP1, LIV1. В популяции подтип встречается в 30–45 % случаев [105];
- люминальный В подтип: гормонозависимые опухоли с высоким злокачественным потенциалом и агрессивным течением. Для подтипа характерна экспрессия тех же маркеров, что в люминальном А подтипе: РЭ, РП; может присутствовать амплификация HER2. Кроме того, выражена экспрессия гена *ER*, экспрессия генов пролиферации *m-MYB*, *GGN*, *LAPTMBA4*. В популяции подтип встречается в 14–18 % случаев [24];
- HER2-положительный подтип: гормоннезависимые опухоли с наличием экспрессии и/или амплификацией HER2. В популяции подтип встречается в 8–15 % случаев;
- базальноподобный (тройной негативный) подтип: гормоннезависимые, HER2-отрицательные опухоли, характеризующиеся агрессивным течением болезни и самыми неблагоприятными показателями выживаемости. В опухоли отмечается экспрессия цитокератинов 5 и 17, ламинина, базальных эпителиальных генов, EGFR. В популяции данный подтип встречается в 27–39 % случаев [106].

Молекулярная и иммуногистохимическая классификации совпадают лишь частично. Методики, позволяющие более точно определять принадлежность опухоли к тому или иному молекулярному подтипу, находятся в постоянной доработке как для фундаментальных исследований, так и для рутинных клинических потребностей.

Выделение молекулярных подтипов прежде всего имеет клиническое значение. Классификация используется как для формирования прогноза каждого конкретного пациента, так и для выбора лечебных подходов при адъювантной терапии или диссеминированной болезни.

Вследствие технических, экономических и иных трудностей некоторые исследователи изучали

использование экспрессии иммуногистохимических маркеров. Множество исследований с использованием суррогатных иммуногистохимических панелей обобщили данные анализа прогностических факторов и подтвердили эффективность и воспроизводимость этих методов [56, 107, 108]. Свойство, характерное как для генетического профиля экспрессии, так и для иммуногистохимических маркеров, заключается в анализе групп генов в 1-м методе или тканевых маркеров во 2-м методе для выделения комбинаций, которые прогностически более информативны, нежели отдельные гены или маркеры. Выбор маркеров основан на том, что молекулярные подтипы, выделенные с помощью профиля генной экспрессии, являются отражением рецепторного статуса, HER2-статуса и пролиферативного статуса при РМЖ [109].

Ряд исследований был посвящен использованию иммуногистохимического метода для разделения РМЖ на подтипы, отличающиеся прогнозом. Несколько групп исследователей использовали иммуногистохимическую экспрессию РЭ, РП, HER2, базальных цитокератинов для создания практической молекулярной классификации РМЖ для рутинной практики. Таким образом, были выделены люминальный, HER2-положительный и тройной негативный/базальноподобный подтипы. Люминальный подтип был разделен на подтипы А и В, однако критерии для разграничения 2 подтипов по-прежнему основаны на анализе Ki-67, экспрессии РП и/или HER2 [110]. В 2017 г. экспертный совет ежегодной конференции в Сен-Галене, посвященной РМЖ, в связи с низкой воспроизводимостью метода определения Ki-67 рекомендовал оценивать параметр, исходя из локальных критериев патоморфологической лаборатории, в соответствии со следующим правилом: при медиане значений Ki-67 20 % в локальной лаборатории считать уровень ≤10 % низким, уровень ≥30 % высоким [111].

HER2-положительный РМЖ характеризуется экспрессией при иммуногистохимическом методе либо амплификацией при FISH. В связи с тем, что HER2 — это онкоген с известным клиническим прогнозом, ряд авторов счел необходимым при экспрессии HER2 относить опухоль к HER2-положительному подтипу РМЖ независимо от рецепторного статуса [56]. Более поздние мнения сходятся на том, что люминальный В подтип характеризуется высокой пролиферативной активностью, которая оценивается с помощью определенного значения Ki-67. В соответствии с данным определением люминальный В подтип РМЖ имеет менее благоприятный прогноз и нуждается в проведении адъювантной химиотерапии [25].

Наиболее резонансным вопросом в рамках определения подтипов РМЖ с помощью иммуногистохимического метода является базальноподобный РМЖ. Несмотря на то что тройной негативный подтип

характеризуется отсутствием экспрессии РЭ, РП, HER2, консенсус, касающийся использования сурrogатных иммуногистохимических маркеров для базальноподобного рака, не достигнут. Как тройной негативный, так и базальноподобный РМЖ имеют неблагоприятный прогноз и немногочисленный набор вариантов лечения. Различные иммуногистохимические маркеры использовались для определения базального фенотипа, включая отсутствие экспрессии РЭ, РП, HER2 и экспрессию 1 или более базальных цитокератинов (CK5/6, CK14, CK17), или тройного негативного подтипа с помощью экспрессии CK5/6 и/или EGFR [108, 110, 112]. Сравнительных исследований определения базальноподобного подтипа на основании генетического профиля экспрессии и тройного негативного подтипа, подтвержденного иммуногистохимически, недостаточно. Базальноподобный подтип встречается в 15–20 % случаев во всех исследованиях. Таким образом, относительно редкая частота встречаемости затрудняет консенсус. F.M. Blows и соавт. (2010) провели метаанализ более чем 10 тыс. случаев РМЖ и продемонстрировали наибольшую эффективность использования 5 маркеров для определения различных молекулярных подтипов РМЖ, включая базальноподобный [107]. Ряд исследований демонстрирует более неблагоприятный прогноз при базальноподобном подтипе в сравнении с тройным негативным [56, 108, 110].

G. Viale и соавт. (2014) провели исследование по сравнению результатов оценки уровней экспрессии РЭ, РП и HER2 методами TargetPrint (анализ РНК с помощью микропанелей) и иммуногистохимического метода/FISH в локальных и центральной

лабораториях у первых 800 пациенток, участвовавших в исследовании MINDACT – международном рандомизированном проспективном исследовании III фазы по изучению клинического применения методики MammaPrint в сравнении со стандартными клиничко-морфологическими критериями (алгоритм Adjuvant!Online) отбора пациенток, нуждающихся в проведении адъювантной химиотерапии. В исследование были включены пациентки со стадией T1–2 или резектабельной стадией T3, количеством пораженных ЛУ от 0 до 3. Для РЭ показатель совпадения положительных результатов с помощью теста TargetPrint в сравнении со стандартной оценкой составил 98 %, показатель совпадения отрицательных результатов – 96 %. Для РП показатель совпадения положительных результатов составил 83 %, совпадение отрицательных результатов – 92 %. Для HER2 показатель совпадения положительных результатов составил 75 %, показатель совпадения отрицательных результатов – 99 %. Степень несовпадения результатов составила 6,7 % для РЭ, 12,9 % для РП и 4,3 % для HER2. Результаты оценки РЭ, РП, HER2 с помощью методики TargetPrint в сравнении с иммуногистохимическим методом/FISH в значительной степени совпадают с результатами централизованной оценки данных параметров в исследовании MINDACT. Совпадение положительных и отрицательных результатов для РЭ позволяет судить о том, что методика TargetPrint является надежным методом анализа экспрессии РЭ. Таким образом, она имеет важное практическое применение и является альтернативой оценке экспрессии РЭ с помощью рутинных локальных методик [113].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalli S., Semine A., Cohen S. et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2018;38(7):1921–33. DOI: 10.1148/rg.2018180056.
2. AJCC Cancer Staging Manual. Ed. by M.B. Amin. 8th edn. Springer International Publishing, 2017.
3. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edn. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>.
4. Blamey R.W., Hornmark-Stenstam B., Ball G. et al. ONCOPOOL – a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(1):56–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.009.
5. Park S., Koo J., Park H.S. et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):488–92. DOI: 10.1093/annonc/mdp510.
6. Ribnikar D., Cardoso F. Tailoring chemotherapy in early-stage breast cancer: based on tumor biology or tumor burden? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e31–8. DOI: 10.14694/EDBK_159077.
7. Sparano J.A. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;4(7):347–50.
8. Petkov V.I., Miller D.P., Howlander N. et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:17. DOI: 10.1038/s41523-018-0069-3.
9. Nitz U., Gluz O., Christgen M. et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573–83. DOI: 10.1007/s10549-017-4358-6.
10. Stemmer S.M., Steiner M., Rizel S. et al. Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:33. DOI: 10.1038/s41523-017-0034-6.
11. Fisher B., Bauer M., Wickerham D.L. et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer.

- An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551–7.
12. Howland N.K., Driver T.D., Sedrak M.P. et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer. *J Surg Res* 2013;185(2):697–703. DOI: 10.1016/j.jss.2013.06.048.
 13. Dings P.J., Elferink M.A., Strobbe L.J., de Wilt J.H. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2607–14. DOI: 10.1245/s10434-013-2932-7.
 14. Rosen P.R., Groshen S., Saigo P.E. et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(3):355–66.
 15. Wu S.G., He Z.Y., Li Q. et al. Prognostic value of metastatic axillary lymph node ratio for Chinese breast cancer patients. *PLoS One* 2013;8(4):e61410. DOI: 10.1371/journal.pone.0061410.
 16. Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 8–9(28A):1415–8.
 17. Recht A., Gray R., Davidson N.E. et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1689–700. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1689.
 18. Cil T., Hauspy J., Kahn H. et al. Factors affecting axillary lymph node retrieval and assessment in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3361–8. DOI: 10.1245/s10434-008-9938-6.
 19. Schaapveld M., de Vries E.G., van der Graaf W.T. et al. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):465–74.
 20. Chagpar A.B., Camp R.L., Rimm D.L. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3143–8. DOI: 10.1245/s10434-011-2012-9.
 21. Vinh-Hung V., Verkooijen H.M., Fioretta G. et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1062–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6965.
 22. Beadle B.M., Woodward W.A., Buchholz T.A. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Rad Oncol* 2011;1(21):26–34.
 23. Prat A., Ellis M.J., Perou C.M. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;1(9):48–57.
 24. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
 25. Aleskandarany M.A., Green A.R., Benhasouna A.A. et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R3. DOI: 10.1186/bcr3084.
 26. Francis P.A. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast* 2011;4(20):297–302.
 27. Rosenberg S.M., Partridge A.H. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2015; (24 Suppl 2):S154–8.
 28. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
 29. Warner E.T., Colditz G.A., Palmer J.R. et al. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1):165–75. DOI: 10.1007/s10549-013-2721-9.
 30. Azim H.A., Michiels S., Bedard P.L. et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1341–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.
 31. Jenkins E.O., Deal A.M., Anders C.K. et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist* 2014;19(10):1076–83. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0184.
 32. Cui X., Harada S., Shen D. et al. The utility of phosphohistone H3 in breast cancer grading. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015;23(10):689–95. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000137.
 33. Liedtke C., Rody A., Gluz O. et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(3):667–73. DOI: 10.1007/s10549-015-3491-3.
 34. Chollet-Hinton L., Anders C.K., Tse C.K. et al. Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):79. DOI: 10.1186/s13058-016-0736-y.
 35. Bollet M.A., Sigal-Zafrani B., Mazeau V. et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82(3):272–80.
 36. Loibl S., Jackisch C., Lederer B. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):377–87. DOI: 10.1007/s10549-015-3479-z.
 37. Collins L.C., Marotti J.D., Gelber S. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6. DOI: 10.1007/s10549-011-1872-9.
 38. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002;3A(41):151–2, discussion 152–3.
 39. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Lee A.H. et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3153–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5986.
 40. Green A.R., Soria D., Powe D.G. et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+) predicts risk of distant metastases in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(1):65–75. DOI: 10.1007/s10549-016-3804-1.
 41. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;(3):43–60. [Semiglavov V.F., Paltuev R.M., Semiglavov V.V. et al. General guidelines for the treatment of early breast cancer St. Gallen-2015, adapted by experts of the Russian Society of Oncomammologists. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2015;(3):43–60. (In Russ.)].
 42. Lambertini M., Pinto A.C., Ameye L. et al. The prognostic performance of Adjuvant!Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016;115(12):1471–8. DOI: 10.1038/bjc.2016.359.
 43. Pereira H., Pinder S.E., Sibbering D.M. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features

- in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27(3):219–26. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00213.x.
44. Henson D.E., Ries L., Freedman L.S., Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68(10):2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142:aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d.
 45. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4756.
 46. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4772–8.
 47. Schwartz A.M., Henson D.E., Chen D., Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(8):1048–52. DOI: 10.5858/arpa.2013-0435-OA.
 48. FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA-NIH Biomarker Working Group, Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016.
 49. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289.
 50. Moore H.M., Kelly A.B., Jewell S.D. et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):92–101. DOI: 10.1002/cncy.20147.
 51. Group F.-N.B.W. Glossary. F.-N.B.W. Group, Food and Drug Administration (US), 2018.
 52. Hammond M.E., 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. *J Oncol Pract* 2010;6(4):195–7. DOI: 10.1200/JOP.777003.
 53. Wilson F.R., Coombes M.E., Wylie Q. et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):196. DOI: 10.1186/s13643-017-0588-2.
 54. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C. et al. 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):2695–704. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
 55. Van de Vijver M.J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 2014;464(3):283–91. DOI: 10.1007/s00428-014-1539-0.
 56. Rakha E.A., Elsheikh S.E., Aleskandarany M.A. et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2302–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2132.
 57. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K., Allred D.C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1474–81.
 58. Kalkman S., Barentsz M.W., Witkamp A.J. et al. Brief fixation does not affect assessment of hormone receptor expression in invasive breast carcinoma biopsies: paving the road for same-day tissue diagnostics. *Am J Surg Pathol* 2014;38(8):1071–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000207.
 59. Dekker T.J., ter Borg S., Hooijer G.K. et al. Quality assessment of estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer using a tissue microarray-based approach. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):247–52. DOI: 10.1007/s10549-015-3444-x.
 60. Motamedolshariati M., Memar B., Aliakbaian M. et al. Accuracy of prognostic and predictive markers in core needle breast biopsies compared with excisional specimens. *Breast Care* 2014;9(2):107–10. DOI: 10.1159/000360787.
 61. Dowsett M., Sestak I., Buus R. et al. Estrogen receptor expression in 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for estrogen-positive/her2-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(12):2763–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2842.
 62. Holst F., Moelans C.B., Filipits M. et al. On the evidence for ESR1 amplification in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12(2):149. DOI: 10.1038/nrc3093-c3.
 63. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25(5):1004–11. DOI: 10.1093/annonc/mdu053.
 64. Park C., Park K., Kim J. et al. Prognostic values of negative estrogen or progesterone receptor expression in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):244. DOI: 10.1186/s12957-016-0999-x.
 65. Sopik V., Sun P., Narod S.A. The prognostic effect of estrogen receptor status differs for younger versus older breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;2(165):391–402.
 66. Bardou V.J., Arpino G., Elledge R.M. et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1973–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.099.
 67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717.
 68. Gerdes J., Lemke H., Baisch H. et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133(4):1710–5.
 69. Fonatsch C., Duchrow M., Rieder H. et al. Assignment of the human Ki-67 gene (*MK167*) to 10q25-qter. *Genomics* 1991;11(2):476–7. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90163-9.
 70. Isola J., Helin H., Kallioniemi O.P. Immunoelectron-microscopic localization of a proliferation-associated antigen Ki-67 in MCF-7 cells. *Histochem J* 1990;9(22):498–506.
 71. Heidebrecht H.J., Buck F., Haas K. et al. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the “Ki-67” proteins. *Cell Prolif* 1996;29(7):413–25. DOI: 10.1111/j.1365-2184.1996.tb00984.x.
 72. Beresford M.J., Wilson G.D., Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res* 2006;6(8):216.
 73. Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5569–75. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0829.
 74. Ruiz C., Seibt S., Al Kuraya K. et al. Tissue microarrays for comparing molecular features with proliferation activity in breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118(9):2190–4.
 75. Harper-Wynne C., Ross G., Sacks N. et al. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices

- in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(7):614–21.
76. Allred D.C., Mohsin S.K., Fuqua S.A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001;1(8):47–61.
 77. Wiesner F.G., Magener A., Fasching P.A. et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast* 2009;18(2):135–41. DOI: 10.1016/j.breast.2009.02.009.
 78. De Azambuja E., Cardoso F., de Castro G.Jr. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96(10):1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756.
 79. Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S.E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17(4):323–34. DOI: 10.1016/j.breast.2008.02.002.
 80. Klintman M., Bendahl P.O., Grabau D. et al. The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23(2):251–9. DOI: 10.1038/modpathol.2009.167.
 81. Pinto A.E., André S., Pereira T. et al. Prognostic comparative study of S-phase fraction and Ki-67 index in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2001;54(7):543–9. DOI: 10.1136/jcp.54.7.543.
 82. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008;13(12):1235–45. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0073.
 83. Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A., Pruneri G. et al. Association of molecular subtypes with Ki-67 changes in untreated breast cancer patients undergoing pre-surgical trials. *Ann Oncol* 2014;25(3):618–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt528.
 84. Elston C.W., Ellis I.O., Pinder S.E. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;3(31):209–23.
 85. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E., Ellis I.O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):207–19. DOI: 10.1007/bf01840834.
 86. Cole B.F., Gelber R.D., Gelber S. et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet* 2001;358(9278):277–86.
 87. Feng Y., Sun B., Li X. et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(3):319–29.
 88. Rakha E.A., Pinder S.E., Bartlett J.M. et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(2):93–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202571.
 89. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1284–91.
 90. Colomer R., Beltran M., Dorcas J. et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3868–9; author reply 3869–70.
 91. Regan M.M., Viale G., Mastropasqua M.G. et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1571–81. DOI: 10.1093/jnci/djj415.
 92. Stendahl M., Rydén L., Nordenskjöld B. et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(15):4614–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0248.
 93. Dandachi N., Dietze O., Hauser-Kronberger C. Chromogenic *in situ* hybridization: a novel approach to a practical and sensitive method for the detection of HER2 oncogene in archival human breast carcinoma. *Lab Invest* 2002;8(82):1007–14. DOI: 10.1097/01.lab.0000024360.48464.a4.
 94. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
 95. Bartlett J., Mallon E., Cooke T. The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 2003;4(199):411–7.
 96. Kaufmann M., von Minckwitz G., Bear H.D. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18(12):1927–34. DOI: 10.1093/annonc/mdm201.
 97. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. 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. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
 98. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;2(120):293–308.
 99. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2835.
 100. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492–502. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
 101. Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R65. DOI: 10.1186/bcr1771.
 102. Kurebayashi J., Moriya T., Ishida T. et al. The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *Breast* 2007;16 Suppl 2: S72–7.
 103. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. et al. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *OMICS* 2006;10(4):429–43. DOI: 10.1089/omi.2006.10.429.
 104. Cowin P.A., Anglesio M., Etemadmoghadam D., Bowtell D.D. Profiling the cancer genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010;11:133–59. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141536.
 105. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(18):10393–8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
 106. Yadav B.S., Chanana P., Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. *World J Clin Oncol* 2015;6(6):252–63.
 107. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7(5):e1000279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279.
 108. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.

109. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52(1):67–81. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02894.x.
110. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
111. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15–18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *E Cancer Medical Science* 2017;(11):732.
112. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264–71.
113. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):816–23. DOI: 10.1093/annonc/mdu026.

ORCID автора/ORCID of author

Р.М. Палтуев/R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.