

Круминь Ю.С.², Хайленко В.А.^{1,2}, Козлов Н.А.¹, Черемис Г.Ю.¹, Хайленко Д.В.^{1,2}, Артамонова Е.В.¹, Коваленко Е.И.¹, Коваленко И.П.¹, Бохан В.Ю.¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА И СИНХРОННЫХ ПОДМЫШЕЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва

Цель исследования. Изучить конкордантность суррогатного молекулярного подтипа первичного очага и синхронных подмышечных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ группы из 80 пациенток в возрасте от 28 до 90 лет (средний возраст 40,3±5,3 лет) с впервые выявленным диагнозом РМЖ, до получения неoadъювантной терапии, проходивших лечение в 2016–2018 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), онкобелка Her2/neu, индекса пролиферации (индекс Ki-67) и распределение на суррогатные подтипы были выполнены в соответствии со стандартными протоколами ASCO/CAP и рекомендациями Сан-Галленовской конференции 2013–2019 гг.

Результаты. Результаты проведённого нами исследования позволили выявить терапевтически значимые изменения в рецепторном статусе и пролиферативной активности в 12,5% случаев люминального А типа, 20% люминального В/Her2-позитивного и 4% люминального В/Her2-негативного типов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторный статус опухоли ER, PR, Ki-67, Her2; суррогатные подтипы рака молочной железы.

Для цитирования: Круминь Ю.С., Хайленко В.А., Козлов Н.А., Черемис Г.Ю., Хайленко Д.В., Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Коваленко И.П., Бохан В.Ю. Сравнительный анализ рецепторного статуса первичного очага и синхронных подмышечных метастазов у больных раком молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (3–6): 74–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-74-78>.

Для корреспонденции: Круминь Юлия Сергеевна, аспирант кафедры онкологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва. E-mail: krumin.iulia@yandex.ru

Krumin' Yu.S.², Khailenko V.A.^{1,2}, Kozlov N.A.¹, Cheremis G.Yu.¹, Khailenko D.V.^{1,2}, Artamonova E.V.¹, Kovalenko E.I.¹, Kovalenko I.P.¹, Bokhyan V.Yu.¹

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RECEPTOR STATUS OF THE PRIMARY FOCUS AND SYNCHRONOUS AXILLARY METASTASES IN BREAST CANCER PATIENTS

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

The aim of the investigation. To study concordance of surrogate molecular subtype in the pairs of primary and synchronous axillary metastases in patients with invasive breast cancer (IBC).

Materials and methods. Retrospective analysis included 80 patients aged 28 to 90 years (average age 40.3±5.3 years) with a first-time diagnosed IBC who underwent surgical treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology during 2016–2018 years. None of the patients received any neoadjuvant drug therapy. The pathological evaluation of the estrogen receptors (ER), progesterone receptor (PR), HER2 expression and estimation of proliferative activity (Ki-67 index) with subsequent assignment to surrogate subtypes were performed according to ASCO/CAP protocols and the recommendations of the 2013–2019 San-Gallen Conference on treatment of Early Breast Cancer.

Results. Preliminary results of our study revealed therapeutically significant changes in hormone receptor status, HER2-status and proliferative activity in 12.5% of cases of Luminal A type IBC, 20% of Luminal B/HER2-positive and 4% of Luminal B/Her2-negative subtypes of IBC.

Key words: breast cancer, ER, PR, Ki67, Her2 receptor status; immunohistochemical subtypes of breast cancer.

For citation Krumin' Yu.S., Khailenko V.A., Kozlov N.A., Cheremis G.Yu., Khailenko D.V., Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Kovalenko I.P., Bokhyan V.Yu. Comparative analysis of the receptor status of the primary focus and synchronous axillary metastases in breast cancer patients. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2018; 24 (3–6): 74–78. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-4-74-78>.

For correspondence: Julia S. Krumin, MD, postgraduate student of the Department of Oncology N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation. E-mail: krumin.iulia@yandex.ru

Information about authors:

Krumin J., <https://orcid.org/0000-0003-4453-6205>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution. Article is prepared with equal participation of the authors.

Received 17 March 2020

Accepted 29 March 2020

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место среди онкологических болезней у женщин. Согласно данным GLOBOCAN (совместного проекта ВОЗ и Международного агентства по исследованию рака (IARC)) в 2018 г. в мире было зарегистрировано 2,1 млн больных РМЖ.

В структуре мировой заболеваемости РМЖ составляет 11,6% от всех злокачественных опухолей и стабильно занимает первое место в мировой смертности (6,6%) от онкопатологии у женщин.

В России в 2018 г. впервые выявлено 70376 больных РМЖ (20,9% от всех злокачественных опухолей), из них 26,5% имели I стадию заболевания, 44,7% приходилось на II стадию заболевания, 20,6% больных имели III стадию, 7,8% – IV стадия. Заболеваемость РМЖ составила 51,95 на 100000 женского населения, летальность – 22295 больных (6,6% от всех смертей от злокачественных новообразований), показатель смертности составил 14,24 на 100000 населения [1].

Несмотря на то что в сфере диагностики и лечения РМЖ были достигнуты серьезные успехи, по-прежнему остаётся нерешённым ряд вопросов, касающихся особенностей течения заболевания, характера роста опухоли и развития различных вариантов прогрессии.

Расширенные генетические исследования (Percu 2000) в начале 2000-х гг. позволили идентифицировать несколько самостоятельных молекулярных подтипов РМЖ, значимо различающихся как лекарственной чувствительностью, так и прогнозом. Однако в настоящее время проведение генетического типирования РМЖ зачастую невозможно в рутинной клинической практике ввиду высокой стоимости подобного исследования и низкой распространённости необходимого оборудования даже в крупных профильных клиниках [2–4].

Тем не менее для планирования специального лечения и оценки прогноза РМЖ в клиническую практику была введена суррогатная иммуногистохимическая классификация Percu и соавт., основанная на полуколичественной оценке экспрессии рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона, гиперэкспрессии мембранного белка Her2/neu и индекса пролиферации опухоли [4].

Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменности молекулярно-биологических параметров РМЖ на протяжении всего периода заболевания, имеющиеся на сегодняшний день результаты многочисленных исследований говорят об обратном. Накопленные на протяжении последних 15 лет данные указывают на существование гетерогенности экспрессии иммуногистохимических маркеров в пределах первичной опухоли [5–7]. В свою очередь иммуногистохимическая (белковая) гетерогенность опухоли является частным вариантом молекулярно-генетической гетерогенности, определяющей качественные отличия отдельных групп опухолевых клеток (субклонов) в пролифе-

рации, инвазии, метастазировании, лекарственной чувствительности или развитии лекарственной устойчивости [10, 11]. Необходимо отметить, что работы, посвящённые оценке изменчивости молекулярного подтипа РМЖ в синхронных или метакронных метастатических очагах, носят единичный и разрозненный характер [12–14], а международные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных РМЖ не содержат однозначной информации об особенностях проводимого лечения при изменении данных параметров в метастазах.

По результатам отдельных исследований было показано, что высокая степень внутриопухолевой гетерогенности ассоциирована с плохим прогнозом, проявляющимся не в последнюю очередь повышенной частотой метастазирования и формированием лекарственной устойчивости. Наглядным проявлением внутриопухолевой гетерогенности являются данные, приводимые в работах последних лет. Так, частота конверсии ER-позитивного статуса первичной опухоли в ER-негативный в метастазе достигает 12,0–29,0%, а частота конверсии ER-негативного статуса первичной опухоли в ER-позитивный в регионарном метастазе – 8,0–33,0% (Lower 2005, Guirneri 2008). Естественным продолжением данных исследований было обнаружение того факта, что утрата экспрессии гормональных рецепторов в метастатической опухоли является предиктором недостаточного ответа на гормонотерапию. Сходную тенденцию к снижению демонстрирует индекс Ki-67 в метастазах РМЖ после проведения гормонотерапии и неoadъювантной полихимиотерапии (Burcombe 2005, Neubauer 2008).

Несмотря на большое количество исследований, направленных на установление связи между уровнем Ki-67 и предполагаемой терапевтической тактикой, в настоящее время нет единого мнения по поводу прогностической роли Ki-67 у больных РМЖ. Метаанализ, проведённый Urruticoechea и соавт., включал результаты 18 клинических исследований, в которых приняли участие более 200 пациенток. В 17 из 18 исследований была выявлена статистически достоверная корреляция между уровнем Ki-67 в опухоли и прогнозом заболевания. Очевидным слабым местом этой работы являлось отсутствие единого референсного уровня Ki-67, позволяющего отличать высокий и низкий уровни пролиферации.

Не менее важным биомаркером, определяющим прогноз заболевания и выбор схемы системной терапии, является мембранный рецептор HER2/neu. Показано, что частота конверсии HER2-позитивного статуса первичной опухоли в HER2-негативный статус в метастазах составила 4,9–23,6%, частота обратной конверсии – 9,8–13,3% (Lower 2009, Guirneri 2008).

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась предварительная оценка выживаемости и частоты гетерогенности иммуноги-

стохимической экспрессии суррогатных маркеров в регионарных метастазах по сравнению с первичной опухолью у больных РМЖ.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ был проведен в группе из 80 пациенток в возрасте от 28 до 90 лет (средний возраст 40,3±5,3 лет) с впервые установленным диагнозом РМЖ до получения неoadjuвантной лекарственной терапии, проходивших лечение в 2016–2018 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У всех больных гистологический тип рака был идентичным – инвазивный рак неспецифического типа, степень злокачественности G2/G3. Молекулярный подтип опухоли был определен у всех пациенток в парах «первичная опухоль – регионарный метастаз». Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), онкобелка Her2/neu, индекса пролиферации (индекс Ki-67) и распределение на суррогатные подтипы были выполнены в соответствии со стандартными протоколами ASCO/CAP и рекомендациями Сан-Галленовской конференции 2013–2019 гг. [Hammond 2010, Balic 2019]. Иммуногистохимическая окраска гистологических препаратов во всех случаях выполнялась с использованием антител Dako к рецепторам эстрогена, рецепторам прогестерона, Her2/neu и Ki-67 на аутостойнере Dako Link48 в соответствии с рекомендациями производителя. Согласно рекомендациям ASCO/CAP случаи с сомнительным или дискордантным Her2-статусом (ИГХ – 2+) были направлены на второй этап тестирования с помощью флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) – зонд ON ERBB2, Her-2/Neu (17q12)/SE17 (Kreatech) [Wolff 2013].

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от молекулярного подтипа первичной опухоли. Среди 40 (50,0%) больных с люминальным А (ЛюмА) подтипом РМЖ у 19 пациенток была IIВ стадия (T2N1M0), у 6 – IIIА (T3N1M0), у 15 – IIIВ (T4N1M0). В группе 25 (31,25%) больных люминальным В Her2⁻ подтипом (ЛюмВ/Her2⁻) у 22 пациенток была IIIА стадия (T3N2M0), у 3 – IIIВ (T4N2M0). В группе 5 (6,25%) больных люминальным В Her2⁺ подтипом РМЖ (ЛюмВ/Her2⁺) у 3 пациенток была IIIА стадия (T2N2M0), у 2 – IIIВ (T4N2M0). Среди 7 (8,75%) больных тройным негативным подтипом РМЖ (ТНРМЖ) у 3 была IIIА стадия (T3N2M0), у 1 – IIIВ (T4N2M0), у 3 – IIIС (T2N3M0); у всех 3 (3,75%) больных РМЖ Her2-подтипа (РМЖ-Her2⁺) была IIIА стадия (T3N2M0). Результаты распределения групп представлены в таблице.

Группы больных в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ

Молекулярный подтип РМЖ	Доля пациентов (абс./%)
Люминальный А	40 (50,0%)
Люминальный В Her2 ⁺	5 (6,25%)
Люминальный В Her2 ⁻	25 (31,25%)
Тройной негативный	7 (8,75%)
Her2-позитивный	3 (3,75%)

Для оценки изменчивости уровня экспрессии гормональных рецепторов была применена полуквантитативная трехступенчатая градация: низкий уровень – 3–4 балла (по Allred), средний – 5–6 баллов, высокий – 7–8 баллов. Проведена статистическая обработка данных.

Результаты

В 5 наблюдениях (12,5%) из группы ЛюмА молекулярно-биологические характеристики первичной опухоли изменились в регионарных метастазах на ЛюмВ/Her2⁻. В частности, высокий уровень экспрессии ER и PR, Her2/neu-статус в первичной опухоли и регионарных метастазах были идентичными. При этом выявлены отличия в индексе Ki67: его уровень в регионарных метастазах в среднем был выше на 30% по сравнению с первичной опухолью, 20 и 45% соответственно. В группе ЛюмВ/Her2⁺ у одной пациентки (20,0%) была выявлена полная утрата экспрессии ER и PR в регионарном метастазе, что привело к конверсии суррогатного подтипа опухоли в нелюминальный Her2-позитивный. В группе ЛюмВ/Her2⁻ в одном случае (4%) в метастатическом очаге была выявлена амплификация Her2/neu, что привело к конверсии данного случая в ЛюмВ/Her2⁺. В связи с терапевтически значимым расхождением Her2-статуса в первичном и метастатическом очагах парафиновый блок с метастазом был направлен на верификацию методом FISH. По результатам исследования метастаза было подтверждено наличие амплификации гена Her2/neu.

У остальных 73 больных уровень экспрессии ER и PR в метастазах оставался неизменным либо незначимо отличался по сравнению с первичной опухолью и в среднем данные показатели соответствовали высокому уровню экспрессии (7–8 баллов), диапазон отклонений показателей индекса Ki-67 между первичной опухолью и синхронными регионарными метастазами составил 1–5%, а Her2/neu-статус оставался неизменным.

Срок наблюдения больных РМЖ, после получения комплексного лечения находился в пределах 3–36 мес, при этом случаев прогрессирования заболевания, местных рецидивов и летальных исходов отмечено не было.

Обсуждение

На протяжении последних десятилетий в ходе как ретроспективных, так и проспективных исследований были получены предварительные данные о наличии изменчивости уровней экспрессии ER, PR и HER2-статуса между первичной опухолью и метастатическими очагами в 3,2–54,0%, 14,3–43,0% и 2,1–33,0% случаев (Lower 2005, Amir 2012). Необходимо отметить, что значительно разнятся сведения об отсутствии (Vincent-Salomon 2002) или наличии (Bogina 2011, van de Ven 2011) связи между гормоно- и/или химиотерапией и изменением гормон-рецепторного и HER2-статуса в метастатическом очаге по сравнению с первичной опухолью. В то же время при сравнении уровня экспрессии маркеров в трепанобиоптате и операционном материале также была выявлена высокая частота негативной конверсии ER/PR-статуса (Taucher 2003) и высокая частота негативной конверсии HER2-статуса опухоли (van de Ven 2011)

после проведения неoadъювантной полихимиотерапии. По результатам немногочисленных проспективных исследований установлено, что изменение рецепторного статуса метастазов РМЖ привело к изменению схемы системной терапии у 15,9–18,8% больных, в т.ч. отмене трастузумаба при негативной конверсии HER2-статуса первичной опухоли в метастазе (Amir 2012, Locatelli 2010). Предварительные результаты проведённого нами исследования позволили выявить терапевтически значимые изменения в рецепторном статусе и пролиферативной активности в 12,5% случаев люминального А типа, 20% люминального В/Her2-позитивного и 4% люминального В/Her2-негативного типов РМЖ.

Заключение

Результаты исследований внутриопухолевой гетерогенности РМЖ однозначно указывают на необходимость иммунофенотипирования не только первичной опухоли, но и метастазов в регионарных лимфоузлах, представляющих собой более агрессивный клон опухолевых клеток по сравнению с первичным очагом. Также необходимо отметить, что оценка рецепторного статуса первичной опухоли и регионарных метастазов у больных РМЖ может быть использована в качестве дополнительного критерия для коррекции лекарственного лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Available at: https://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
- O'Neill F., Madden S.F., Clynes M. et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Mol. Cancer*. 2013; 12: 69.
- Strehl J.D., Wachter D.L., Fasching P.A. et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6 (4): 258–64.
- Perou C.M., Sørlie T., M.B. Eisen et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747–52.
- Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J. et al. The causes and consequences of genetic. *Nature*. 2013; 501: 338–45.
- Marusyk A., Polyak K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer*. 2010; 1805 (1): 105–17.
- Meacham C.E., Morrison S. J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013; 501 (7467): 328–37.
- Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В. и др. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления. *Acta Naturae* 2015; 2 (25): 18–31.
- Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 203–16.
- Khan A., Ellis I.O., Hanby A.M., Cosar E.F., Rakha E.A., Kandil D. Precision Molecular Pathology of Breast Cancer. 2015; 81: 107–12.

- Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E., Ilatovskaya M., Frank G. Breast cancer intratumoral heterogeneity in routine practice. *Virchows Archiv*. 2016; 469 (Suppl.1): S56.
- Strehl J.D., Wachter D.L., Fasching P.A. et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6 (4): 258–64.
- Islam T., Matsuo K., Ito H., Hosono S., Watanabe M., Iwata H., Tajima K., Tanaka H. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (9): 2435–41.
- Coates A.S., Colleoni M., Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30: 1–4.
- Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A., Blau R., Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005; 90 (1): 65–70.
- Guarneri V., Piacentini F., Ficarra G. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann. Oncol*. 2008; 20: 1193–8.
- Lower E.E., Glass E., Blau R., Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009; 113 (2): 301–6.
- Neubauer H., Gall C., Vogel U., Hornung R., Wallwiener D., Solomayer E., Fehm T. Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res*. 2008; 28(3B): 1797–804.
- Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2005; 92: 147–55.
- Ellis M.J., Coop A., Singh B., Tao Y., Llombart-Cussac A., Jänicke F. et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res*. 2003; 63: 6523–31.
- Dardes R.D., Horiguchi J., Jordan V.C. A pilot study of the effects of short-term tamoxifen therapy on Ki-67 labelling index in women with primary breast cancer. *Int. J. Oncol*. 2000; 16: 25–30.
- Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C., Mangu P.B., Temin S. ASCO/CAP guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Oncol. Pract*. 2010; 6 (4): 195–7.
- Balic M., Thomssen C., Würstlein R., Gnant M., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14 (2): 103–10.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. ASCO/CAP 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: 3997–4013.
- Amir E., Miller N., Geddie W. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30: 587–92. doi:10.1200/JCO.2010.33.5232
- Allred D.C. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod. Pathol*. 2010; 23 (Suppl 2): S52–S59.
- Muller K.E., Marotti J.D., Memoli V.A. et al. Impact of the 2013 ASCO/CAP HER2 guideline updates at an academic medical center that performs primary HER2 FISH testing: increase in equivocal results and utility of reflex immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol*. 2015; 144 (2): 247–52
- Long T.H., Lawce H., Durum C. et al. The new equivocal: changes to HER2 FISH results when applying the 2013 ASCO/CAP Guidelines. *Am. J. Clin. Pathol*. 2015; 144 (2): 253–62

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Cancer in Russia in 2018 (morbidity and mortality). [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya, zabolavaemost' i smertnost'] M.: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» 2018. Available at: https://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf (In Russian)
2. O'Neill F., Madden S.F., Clynes M. et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Mol. Cancer*. 2013; 12: 69.
3. Strel J.D., Wachter D.L., Fasching P.A. et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6 (4): 258–64.
4. Perou C. M., Sørlie T., M. B. Eisen et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747–52.
5. Burrell R. A., Mcgranahan N., Bartek J. et al. The causes and consequences of genetic. *Nature*. 2013; 501: 338–45.
6. Marusyk A., Polyak K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer*. 2010; 1805 (1): 105–17.
7. Meacham C.E., Morrison S. J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013; 501 (7467): 328–37.
8. Khrakhal' N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V. et al. Invasion of tumor epithelial cells: mechanisms and manifestations. *Acta Naturae*. 2015; 2 (25): 18–31. (In Russian)
9. Kuligina E. sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. *Practical Oncology*. 2010; 11(4): 203–16 (In Russian)
10. Khan A., Ellis I.O., Hanby A.M., Cosar E.F., Rakha E.A., Kandil D. Precision Molecular Pathology of Breast Cancer. 2015; 81: 107–12.
11. Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E., Ilatovskaya M., Frank G. Breast cancer intratumoral heterogeneity in routine practice. *Virchows Archiv*. 2016; 469 (Suppl.1): S56.
12. Strel J.D., Wachter D.L., Fasching P.A. et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6 (4): 258–64.
13. Islam T., Matsuo K., Ito H., Hosono S., Watanabe M., Iwata H., Tajima K., Tanaka H. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (9): 2435–41.
14. Coates A.S., Colleoni M., Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30: 1–4.
15. Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A., Blau R., Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005; 90 (1): 65–70.
16. Guarneri V., Piacentini F., Ficarra G. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann. Oncol*. 2008; 20: 1193–8.
17. Lower E.E., Glass E., Blau R., Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009; 113 (2): 301–6.
18. Neubauer H., Gall C., Vogel U., Hornung R., Wallwiener D., Solomayer E., Fehm T. Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res*. 2008; 28 (3B): 1797–804.
19. Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer*. 92 (2005), 147–55.
20. Ellis M.J., Coop A., Singh B., Tao Y., Llombart-Cussac A., Jänicke F. et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res*. 2003; 63: 6523–31.
21. Dardes R.D., Horiguchi J., Jordan V.C. A pilot study of the effects of short-term tamoxifen therapy on Ki-67 labelling index in women with primary breast cancer. *Int. J. Oncol*. 2000; 16: 25–30.
22. Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C., Mangu P.B., Temin S. ASCO/CAP guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Oncol. Pract*. 2010; 6 (4): 195–7.
23. Balic M., Thomssen C., Würstlein R., Gnant M., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14 (2): 103–10.
24. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. ASCO/CAP 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: 3997–4013.
25. Amir E., Miller N., Geddie W. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30: 587–92. doi:10.1200/JCO.2010.33.5232
26. Allred D.C. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod. Pathol*. 2010; 23 (Suppl 2): S52–S59.
27. Muller K.E., Marotti J.D., Memoli V.A. et al. Impact of the 2013 ASCO/CAP HER2 guideline updates at an academic medical center that performs primary HER2 FISH testing: increase in equivocal results and utility of reflex immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol*. 2015; 144 (2): 247–52
28. Long T.H., Lawce H., Durum C. et al. The new equivocal: changes to HER2 FISH results when applying the 2013 ASCO/CAP Guidelines. *Am. J. Clin. Pathol*. 2015; 144 (2): 253–62

Поступила 17.03.2019
Принята к печати 29.03.2019