

УДК 616-092

*Е.А. Новикова, А.Н. Кодинцев, С.В. Сазонов, Е.В. Арутюнян, Н.В. Казанцева,
А.А. Бриллиант, С.Л. Леонтьев*

ЭКСПРЕССИЯ ФЕРМЕНТА ТОПОИЗОМЕРАЗА-II АЛЬФА В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*E.A. Novikova, A.N. Kodintsev, S.V. Sazonov, E.V. Arutyunyan, N.V. Kazantseva,
A.A. Brilliant, S.L. Leontiev*

RESEARCH OF EXPRESION OF THE ENZYME TOPOISOMERASE-II ALFA IN DIFFERENT MOLECULAR-GENETIC SUBTYPES OF BREAST CANCER

Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Проведены иммуногистохимические исследования 691 инвазивной протоковой карциномы молочной железы, получено 5 групп, каждая из которых имеет свой индивидуальный молекулярно-биологический профиль. Анализ показал, что у пациенток с карциномой определяется Люминальный А подтип в 28,4% случаев, Люминальный В подтип — в 26,9%, Люминальный В (HER2-) негативный — в 26,9% и HER2-позитивный подтип — в 8,8% случаев. Гиперэкспрессия Top2a не выявлена только в Люминальном А подтипе. В тройном негативном и HER2+ подтипах наблюдались самые высокие уровни экспрессии Top2a (27,8% и 21,3% соответственно). Во всех подтипах рака молочной железы выявлена корреляционная связь между экспрессией Top2a и Ki-67. Слабая корреляционная связь экспрессии Top2a с HER2 обнаружена как в HER2- позитивных, так и HER2-негативных опухолях (в тройном негативном подтипе ($r=0,71$) и в Люминальном В (HER2+) ($r=0,69$)).

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-биологические подтипы, иммуногистохимия, экспрессия, топоизомераза-IIa

Abstract. Molecular-genetic classification of breast cancer developed on the basis of immunohistochemical study of four markers, (ER receptors, PR, Her2+ /neu, Ki-67), which is used to decide on the advisability of the appointment of hormonal and chemotherapy. With the help of computer programs was conducted IHC analysis study of 691 blocks invasive carcinomas: 5 cluster groups were obtained, each of which had its own individual profile IHC. The analysis showed that the predominant subtype of breast cancer is the Luminal A (28.4%), the Luminal B (HER2-) negative (26.9%) and HER2 - positive (8.8%). Number of cases of Luminal B subtype of breast cancer (26.9%). Overexpression of Top2a not found only in the Luminal A subtype. The triple negative and HER2+ subtypes experienced the highest levels of expression of Top2a and Ki-67. The weak correlation between the expression of Top2a with HER2 is found in HER2-positive and HER2- negative tumors (in the triple negative subtype ($r = 0,71$) and Luminal B (HER2+) ($r = 0,69$)).

Keywords: breast cancer, IHC, exspression, topoisomerase-IIa

Актуальность

Установлено, что молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы (РМЖ) отличаются различным характером течения, по-разному поддаются химиотерапии и имеют неодинаковый прогноз. Суррогатная молекулярно-генетическая классификация РМЖ на основе иммуногистохимического исследования четырех маркеров (рецепторы к эстрогену, прогестерону, Her2+/neu, Ki-67) принята экспертами на конференции в Сент-Галлене в 2011 г. и уточнена в 2013 г., 2015 г., используется в настоящее время для решения вопроса о целесообразности назначения гормональной и химиотерапии [1, 2, 3]. Согласно лите-

ратурным данным, Люминальный А подтип диагностируется у 30–59% пациенток. Это эстроген-зависимые опухоли, HER2- негативные, Ki-67 меньше 20%; менее агрессивны, характеризуется лучшим прогнозом, характерен более поздний возраст больных на момент постановки диагноза. Люминальный В подтип встречается в 6-19% случаев РМЖ. Опухоль экспрессирует: ER+/PR+; Ki-67 больше 20%. Это более агрессивный рак, для которого характерен молодой возраст больных, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли и поражение лимфатических узлов, имеется амплификация гена HER2, а также гиперактивация ключевых промоторов клеточно-

го цикла (Cyclin E1) и клеточного роста — топоизомеразы 2а (TOP-2а). HER2-позитивный подтип (не люминальный) встречается у 7–15% пациенток. В опухоли Ki-67 > 20%; активирован HER2 сигнальный путь. Это эстроген-независимые агрессивные опухоли с высоким пролиферативным индексом, большим размером опухоли, вовлечение лимфатических узлов, высокая вероятность метастазирования. Тройной негативный подтип встречается в 15–39% случаев РМЖ. Это эстроген и HER2-негативные, агрессивные опухоли, для которых характерны молодой возраст пациенток, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, поражение лимфатических узлов. Пациентки с HER2+ и трижды негативными подтипами, как правило, моложе и имеют опухоли более высокой степени злокачественности и более низкую выживаемость. Наличие экспрессии рецепторов стероидных гормонов с большой вероятностью предсказывают реакцию на тамоксифен. Гиперэкспрессия HER2+ связана с более низким уровнем ER и резистентностью к тамоксифену [4], а тройные негативные опухоли часто чувствительны к таксанам, препаратам платины и антрациклинам [5]. Данный подтип имеет пик раннего рецидива в течение трех лет после постановки диагноза, однако редко происходят повторные рецидивы [6, 7, 8, 9]. Тройной негативный рак связан с более высоким уровнем экспрессии Ki-67, чем другие подтипы, что связано с особенностями его развития и сохранением в ткани опухоли значительного пула опухолевых стволовых клеток [10, 11]. Гиперэкспрессия Ki-67 неоднократно подтвержденный независимый прогностический фактор при РМЖ на ранней стадии [12,13,14]. РМЖ с гиперэкспрессией Ki-67 лучше реагирует на химиотерапию [15], но связан с более плохим прогнозом [16, 17].

Экспрессия TOP2a может рассматриваться в качестве пролиферативного маркера, который характеризует быстрорастущие подтипы опухолей [18], получены первые сведения о том, что экспрессия TOP2a более выражена в агрессивных подтипах РМЖ [19]. Белок TOP2a считается суррогатным маркером пролиферации клеток, а его экспрессия ассоциирована с высокой степенью злокачественности опухоли и отсутствием рецепторов гормонов [20]. Экспрессия TOP2a обычно связана с высокой пролиферативной активностью и быстро растущими подтипами опухолей, установлено отсутствие корреляции с ее амплификационным статусом [21].

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили ткани опухоли 691 пациентки с различными молекулярно-биологическими подтипами инвазивного протокового рака молочной железы; у 196 (28,4 %) был определен Люминальный А подтип, у 61 (8,8 %) — Люминальный В (HER2 +), у 186 (26,95) — Люминальный В (HER2 -), у 86 (12,5%) HER2, у 162 (23,4%) – тройной негативный рак. Весь собранный материал исследовался гистологическим, иммуногистохимическим (ИГХ) и статистическими методами на базе патолого-

анатомического отделения ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» на депарафинизированных срезах с использованием автоматической системы Universal Staining System Autosteiner Dako (Дания). Для ИГХ исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине не более 24 часов, затем подвергали стандартной иммуногистохимической окраске. Демаскировка антигенных детерминант проводилась в миниавтоклаве Pascal (DakoCytomation), условия: 10 мин. при 15 psi (121°C) в Target Retrieval Solution (Dako, S1699). Использовали систему визуализации EnVision+ Dual Link System — HRP (Dako, K4061). Антигенреактивные клетки контрастировали хромогенным субстратом (3,3-диаминобензидин в буферном растворе — DAB). DAB-позитивные клетки идентифицировали по коричневому окрашиванию их ядер. Проводили постановку негативного контроля на тех же срезах исследуемой группы. Оценку ИГХ реакции проводили с путем определения % клеток, ядра которых экспрессируют исследуемые антигены [22]. Экспрессия протеина HER-2 оценивалась ИГХ методом с использованием Hercep-Test™ в соответствии с инструкцией производителя с использованием антител, буферов, визуализационных связывающих систем DAKO (Dako, Denmark). Для исследования статуса HER2 использовали поликлональные кроличьи античеловеческие антитела C-ErbB-2. Проводилось 15-минутное автоклавирование для освобождения эпитопа в цитратном буферном растворе с рН=7. Визуализационная система EnVision Systems на основе полимерферментного конъюгата (Dako, Denmark).

Определение экспрессии на клетках опухоли осуществлялось с использованием: Anti-Topoisomerase II alpha antibody Rabbit monoclonal (Clone EP1102Y, Abcam), кроличьих моноклональных антител c-erb-2/HER-2 (Clone 4B5, Ventana, США). Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались кроличьи моноклональные античеловеческие антитела Ki-67 Antigen (Clone SP6, Spring Bioscience, США), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли с помощью кроличьих моноклональных античеловеческих антител Estrogen Receptor (Clone SP1, Spring Bioscience, США), Progesterone Receptor (Clone SP2, Spring Bioscience, США).

ИГХ оценка экспрессии белка HER-2, проводилась по системе критериев DAKO: 0 (отсутствие окраски мембран клеток), 1+ (окрасилось менее 10% клеток), 2+ (окрасилось 10-30% клеток), 3+ (окрасилось более 30% клеток). Полуколичественная оценка ИГХ проводилась согласно критериям D.C. Allred et. al. (от 0 до 8 баллов); ER+/PR+ позитивными опухоли считаются при сумме баллов 3 и более. Уровень маркера пролиферации клеток опухоли Ki-67 и белка TOP2a определяли по процентному отношению числа окрашенных ядер опухолевых клеток ко всем клеткам РМЖ [23].

Результаты исследования

Проведен анализ полученных данных ИГХ исследования 691 блока инвазивных протоковых карцином, получено 5 групп, каждая из которых имела свой

индивидуальный ИГХ профиль. Проведенный анализ показал, что доминирующим подтипом РМЖ является Люминальный А подтип, который определялся в 28,4% всех случаев, Люминальный В (HER2-) негативному — в 26,9%, тройной негативный подтип — в 23,4%, HER2+ подтип — в 12,5% и Люминальный В, HER2 — позитивный — в 8,8% случаев (Таб. 1).

Средний уровень экспрессии фермента топоизомераза-IIa в молекулярно-биологических подтипах РМЖ

Таблица 1

Table 1

The average level of expression of the enzyme in topoizomeraza-IIa molecular biology of breast cancer subtypes

Молекулярно- биологический подтип РМЖ / Molecular biological subtype of breast cancer	Количество подтипов РМЖ/ The number of breast cancer subtypes		Средний уровень экспрессии Top2a (%) / Mid Top2a expression (%)
	абс.	%	
Люминальный А / The luminal A	196	28,4	6,74
Люминальный В (HER2-) / The luminal B (HER2-)	186	26,9	19,27
Люминальный В (HER2+) / The luminal B (HER2-)	61	8,8	19,46
HER2+ (нелюминальный) / HER2 + (non-luminalny)	86	12,5	21,35
Тройной негативный рак / Triple Negative Cancer	162	23,4	27,79

Самый высокий уровень экспрессии TOP2a определяется в группе трижды негативного подтипа (27,8%), самый низкий — в Люминальном А подтипе (6,74%) по сравнению со средним уровнем всей выборки (17,09%). Во всех остальных подтипах уровень экспрессии TOP2a достоверно не отличается от среднего уровня (Рис. 1.).



Рис. 1. Средний уровень экспрессии фермента топоизомераза-IIa в молекулярно-биологических подтипах РМЖ

Fig. 1. The average level of expression of the enzyme in topoizomeraza-IIa molecular-biological subtypes of breast cancer

Уровень экспрессии Top2a в подтипах РМЖ: 1 — HER2+ (нелюминальный), 2 — Тройной негативный рак (ТНР), 3 — Люминальный А, 4 — Люминальный В (HER2-), 5 — Люминальный В (HER2+)

Top2a expression level in breast cancer subtypes: 1 — HER2 +, Triple negative cancer 2 — (ТНР), 3 — Luminal A, 4 — Luminal (HER2-), 5 — Luminal (HER2 +).

Во всех подтипах РМЖ выявлена корреляция между экспрессией TOP2a и Ki-67 (Табл. 2–6). Самая сильная положительная корреляционная связь между Top2a и Ki-67 обнаружена в тройном негативном подтипе ($r=0,71$) и в Люминальном В (HER2+) ($r=0,69$). В этих же подтипах обнаружена слабая корреляционная связь между экспрессией TOP2a и HER2 ($r=0,30$; $r=0,35$ соответственно). Корреляция выявлена между экспрессией TOP2a и Ki-67 в HER2+ (не люминальном) подтипе ($r=0,66$).

Таблица 2
Корреляция между ИГХ маркерами в Люминальном А подтипе РМЖ

Table 2
The correlation between IHC markers in the luminal A subtype of breast cancer

	ЭР	ПР	HER-2	Ki-67	TOP2A	T	N	M
ЭР	1,000000	-0,102194	0,088142	-0,056984	-0,117174	-0,021573	-0,184009	
ПР	-0,102194	1,000000	-0,050948	-0,008995	0,001167	0,017422	-0,038067	
HER-2	0,088142	-0,050948	1,000000	0,019444	0,028408	-0,017942	0,122277	
Ki-67	-0,056984	-0,008995	0,019444	1,000000	0,408934	0,083518	0,103609	
TOP2A	-0,117174	0,001167	0,028408	0,408934	1,000000	-0,036268	-0,027427	
T	-0,021573	0,017422	-0,017942	0,083518	-0,036268	1,000000	0,350371	
N	-0,184009	-0,038067	0,122277	0,103609	-0,027427	0,350371	1,000000	
M								1,000000

Таблица 3
Корреляция между ИГХ маркерами в Люминальный В (HER2-) подтипе РМЖ
Table 3

The correlation between IHC markers in the luminal B (HER2-) subtype of breast cancer

	ЭР	ПР	HER-2	Ki-67	TOP2A	T	N	M
ЭР	1,000000	0,120487	0,011057	-0,029926	0,077059	-0,008597	-0,035932	-0,187422
ПР	0,120487	1,000000	0,078582	0,113151	0,062807	-0,070897	-0,057079	-0,043749
HER-2	0,011057	0,078582	1,000000	-0,060231	-0,104101	-0,057254	-0,088012	0,001367
Ki-67	-0,029926	0,113151	-0,060231	1,000000	0,375301	0,101721	0,025384	0,074006
TOP2A	0,077059	0,062807	-0,104101	0,375301	1,000000	0,108353	-0,024469	0,016544
T	-0,008597	-0,070897	-0,057254	0,101721	0,108353	1,000000	0,288946	0,211486
N	-0,035932	-0,057079	-0,088012	0,025384	-0,024469	0,288946	1,000000	0,049540
M	-0,187422	-0,043749	0,001367	0,074006	0,016544	0,211486	0,049540	1,000000

Таблица 4
Корреляция между ИГХ маркерами в Люминальный В (HER2+) подтипе РМЖ
Table 4

The correlation between IHC markers in the luminal B (HER2+) breast cancer subtype

	ЭР	ПР	HER-2	Ki-67	TOP2A	T	N	M
ЭР	1,000000	0,206501	0,000954	0,112678	-0,071451	0,075133	0,120210	
ПР	0,206501	1,000000	-0,047279	0,216749	0,186657	-0,052783	0,017417	
HER-2	0,000954	-0,047279	1,000000	0,357830	0,241178	-0,185194	-0,053101	
Ki-67	0,112678	0,216749	0,357830	1,000000	0,692338	-0,052474	0,146391	
TOP2A	-0,071451	0,186657	0,241178	0,692338	1,000000	-0,136033	0,049760	
T	0,075133	-0,052783	-0,185194	-0,052474	-0,136033	1,000000	0,214583	
N	0,120210	0,017417	-0,053101	0,146391	0,049760	0,214583	1,000000	
M								1,000000

Таблица 5
Корреляция между ИГХ маркерами в тройном негативном подтипе РМЖ
Table 5

The correlation between IHC markers in the triple negative subtype of breast cancer

	ЭР	ПР	HER-2	Ki-67	TOP2A	T	N	M
ЭР	1,000000	-0,033532	0,026121	0,017814	-0,057887	0,035753	0,047992	-0,010303
ПР	-0,033532	1,000000	-0,019651	-0,223392	-0,189459	0,005282	-0,043884	-0,020215
HER-2	0,026121	-0,019651	1,000000	-0,309499	-0,243457	0,036251	0,068207	0,120759
Ki-67	0,017814	-0,223392	-0,309499	1,000000	0,711433	0,059607	0,014528	-0,040625
TOP2A	-0,057887	-0,189459	-0,243457	0,711433	1,000000	0,036771	0,003428	0,029658
T	0,035753	0,005282	0,036251	0,059607	0,036771	1,000000	0,477052	0,136150
N	0,047992	-0,043884	0,068207	0,014528	0,003428	0,477052	1,000000	0,087896
M	-0,010303	-0,020215	0,120759	-0,040625	0,029658	0,136150	0,087896	1,000000

Таблица 6
Корреляция между ИГХ маркерами в HER2+ (нелюминальный) подтипе РМЖ
Table 6

The correlation between IHC markers in HER2+ (nelyuminalny) subtype of breast cancer

	ЭР	ПР	HER-2	Ki-67	TOP2A	T	N	M
ЭР	1,000000	0,283333	-0,085402	0,224300	0,241573	-0,054681	-0,007612	-0,029704
ПР	0,283333	1,000000	-0,085402	0,187225	0,193259	0,014444	-0,116361	-0,029704
HER-2	-0,085402	-0,085402	1,000000	0,088942	0,170530	0,007690	0,037487	0,032287
Ki-67	0,224300	0,187225	0,088942	1,000000	0,666819	-0,179215	-0,051819	-0,074886
TOP2A	0,241573	0,193259	0,170530	0,666819	1,000000	-0,098489	-0,056418	0,011040
T	-0,054681	0,014444	0,007690	-0,179215	-0,098489	1,000000	0,235265	0,044131
N	-0,007612	-0,116361	0,037487	-0,051819	-0,056418	0,235265	1,000000	0,180897
M	-0,029704	-0,029704	0,032287	-0,074886	0,011040	0,044131	0,180897	1,000000

Также в этом подтипе обнаружена слабая корреляционная связь между экспрессией TOP2a и ER ($r=0,24$) и между TOP2a и Ki-67 ($r=0,22$). Слабая корреляция между экспрессией TOP2a и Ki-67 выявлена в Люминальном В (HER2-) и Люминальном А ($r=0,37$, $r=0,40$ соответственно) подтипах, а также с клиническими показателями, которые отражают клеточный рост, пролиферацию и злокачественность опухоли, размером опухоли и наличием регионарных метастазов ($r=0,28$, $r=0,35$).

Выводы:

1. При инвазивном протоковом раке молочной железы во всех молекулярно-генетических подтипах определяется экспрессия топоизомеразы 2a.

2. Уровень экспрессии Top2a при Люминальном А подтипе достоверно ниже (6,74%) по сравнению со средними значениями по всем случаям (17,09%).

3. Самые высокие уровни экспрессии Top2a обнаружены в трижды негативном и HER2+ подтипах (27,8% и 21,3% соответственно).

4. Во всех молекулярно-генетических подтипах РМЖ имеется сильная положительная корреляционная связь между экспрессией Top2a и Ki-67.

5. Слабая корреляционная связь экспрессии Top2a с HER2 выявлена как в HER2- позитивных, так и HER2- негативных опухолях.

Конфликт интересов отсутствует.

The author declares lack of the conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J. et al. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer// Journal of the National Cancer Institute. 2009. № 101. P. 736–750.
2. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumors Nature. 2000. № 406. P. 747–752.
3. 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. P. 279.
4. Konecny G., Pauletti G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003, 95:142 -153
5. Runnak M.A., Hazha M.A., Hemin H.A., et al. A population-based study of Kurdish breast cancer in northern Iraq: Hormone receptor and HER2 status. A comparison with Arabic women and United States SEER data. BMC Women's Health 2012, 12:16.
6. Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N., Pusztai L., Nitz U., Harbeck N. Triple- negative breast cancer- current status and future directions. Ann. Oncol. 2009, 20:1913-1927.
7. Shimizu C., Ando M., Kouno T., Katsumata N., Fujiwara Y. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2007, 37:1-8.
8. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin. Cancer Res. 2007, 13:4429-4434
9. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple- negative breast cancer. J. Clin. Oncol. 2008, 26:1275-1281.
10. Сазонов С.В., Кобышев К.В., Казанцева Н.В., Токарева М.В., Бриллиант Ю.М. Гистологические и иммуногистохимические проявления эпителио-мезенхимального перехода при тройном негативном раке молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016, 2: 53-63.
11. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю.

REFERENCES

1. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J. et al. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2009. Vol. 101. pp. 736–750. DOI:10.1093/jnci/djp082.
2. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumors Nature. 2000. Vol. 406. pp. 747–752. DOI:10.1038/35021093.
3. 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. Vol. 7. pp. 279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279.
4. Konecny G., Pauletti G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. pp. 142-153. DOI: 10.1186/bcr3035.
5. Runnak M.A., Hazha M.A., Hemin H.A., et al. A population-based study of Kurdish breast cancer in northern Iraq: Hormone receptor and HER2 status. A comparison with Arabic women and United States SEER data. BMC Women's Health 2012, 12:16.
6. Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N., Pusztai L., Nitz U., Harbeck N. Triple- negative breast cancer- current status and future directions. Ann. Oncol. 2009, No. 20, pp. 1913-1927. DOI:10.1093/annonc/mdp492.
7. Shimizu C., Ando M., Kouno T., Katsumata N., Fujiwara Y. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2007, No. 37, pp. 1-8, DOI:10.1093/jjco/hyl122.
8. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin. Cancer Res. 2007, Vol. 13. pp. 4429-4434. DOI:10.1007/s10549-014-2978-7.
9. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple- negative breast cancer. J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. pp. 1275-1281. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
10. Sazonov S.V., Konishev K.V., Kazantseva N.V., Tokareva M.V., Brilliant J.M. Histological and

Стволовые клетки, их свойства, источники получения и роль в регенеративной медицине. Екатеринбург, 2016.

12. Urruticoechea A., Smith I.E., Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23:7212-7220.

13. Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение рецепторного статуса в группах пролиферативной активности карцином молочной железы. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2013, 1 (43): 61-63.

14. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Дорофеев А.В., Демидов С.М. Некоторые закономерности экспрессии Estrogen, Progesterone Receptor и Ki-67 на опухолевых клетках карциномы молочной железы. *Уральский медицинский журнал* 2010, 77 (12): 68-72.

15. Jones R.L., Salter J.A., Herm R., et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2010, 119:315-323.

16. Keam B., Im S.A., Kim H.J., et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007, 7:203.

17. Keam B., Im S.A., Kim H.J., et al. Ki-67 can be used for further classification of triple-negative breast cancer in two subtypes with different response and prognosis. *Br. Cancer Res* 2011, 13: 22.

18. Petit T., Wilt M., Velten M., et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2004; 40 (2): 205-11.

19. Romero A., Martin M., Maggie C.U. Cheang at.al. Assessment of Topoisomerase II alpha Status in Breast Cancer by Quantitative PCR, Gene Expression Microarrays, Immunohistochemistry, and Fluorescence in Situ Hybridization. *The American Journal of Pathology*, 2011, 4: 1453-71.

20. Linch B.J., Guinee D.G., Holden J.A. Human DNA topoisomerase II alpha: a new markers of cell proliferation in invasive breast cancer. *Human Pathol.* 1997, 28: 1180-88.

21. Hala S., Redey E.I., Aiad H.A., et al. Immunohistochemical expression of topoisomerase II alpha and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in locally advanced breast carcinoma. *Menoufia Medical Journal* 2014, 27: 1-9.

22. Козинцев А.Н., Новикова Е.А., Сазонов С.В., Крохалев В.Я. Изучение гиперэкспрессии фермента топоизомеразы II-а в группах клеток карциномы молочной железы с разным статусом экспрессии белка HER-2. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2014. №5. С.79-83.

23. Арутюнян Е.В., Бриллиант А.А., Новикова Е.А., Сазонов С.В. Некоторые закономерности экспрессии иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы молочной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2014, №2(116), с. 5-8.

immunohistochemical manifestations epithelium-mesenchymal transition in triple negative breast cancer [Gistologicheskie i immunogistohimicheskie proiavlenia epiteliio-mezenhimalnogo perihoda v troinom negativnom rake grudnoi gelezi]. *Herald of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki]*. 2016, No. 2, pp. 53-63, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96, [In Russ.].

11. Yastrebov A.P., Grebnev D.Y., Maklakova I.Y. The stem cells, their properties, and the sources of the role in regenerative medicine [Stvolovie kletki, ih raznovidnosti i roli v regenerativnoi meditsine]. *Ekaterinburg*, 2016, (In Russ.).

12. Urruticoechea A., Smith I.E., Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. pp. 7212-7220. DOI:10.1200/JCO.2005.07.501

13. Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changing the receptor status Group proliferative activity of breast carcinomas [Izmenenie statusa receptorov b proliferativnoi aktivnosti karcinome grudi]. *Herald of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki]*. 2013, No. 1 (43), pp. 61-63, [In Russ.].

14. Sazonov .S.V, Brilliant A.A., Dorofeev A.V., Demidov S.M. Some expression patterns Estrogen, Progesterone Receptor and Ki-67 on tumor cells of breast carcinoma [Expressia estrogene, progesteron receptor i Ki-67 opuholevih kletkah karcinomi grudi]. *Urals Medical Journal [Uralski Medicinski Jurnal]*. 2010, No. 77 (12), pp. 68-72, [In Russ.].

15. Jones R.L., Salter J.A., Herm R., et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2010. Vol.119. pp. 315-323. DOI: 10.1007/s12282-013-0482-2.

16. Keam B., Im S.A., Kim H.J., et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007, 7:203. DOI: 10.1186/1471-2407-7-203.

17. Keam B., Im S.A., Kim H.J., et al. Ki-67 can be used for further classification of triple-negative breast cancer in two subtypes with different response and prognosis. *Br. Cancer Res.* 2011, No. 13, p. 22, DOI:10.1186/bcr2834.

18. Petit T., Wilt M., Velten M., et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2004, Vol. 40 (2), pp. 205-11.

19. Romero A., Martin M., Maggie C.U. Cheang at.al. Assessment of Topoisomerase II alpha Status in Breast Cancer by Quantitative PCR, Gene Expression Microarrays, Immunohistochemistry, and Fluorescence in Situ Hybridization. *The American Journal of Pathology*. 2011. Vol. 4. pp. 1453-71. DOI:10.1136/jclinpath-2011-200342

20. Linch B.J., Guinee D.G., Holden J.A. Human DNA topoisomerase II alpha: a new markers of

cell proliferation in invasive breast cancer. *Human Pathol.* 1997. Vol. 28. pp. 1180-88. DOI: 10.1309/AJCPROG61USKCBEI.

21. Hala S., Redey E.I., Aiad H.A., et al. Immunohistochemical expression of topoisomerase II α and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in locally advanced breast carcinoma. *Menoufia Medical Journal.* 2014. Vol. 27. pp. 1-9. DOI: 10.11648/j.ijmi.20150302.14.

22. Kodintsev A.N., Novikova E.A., Sazonov S.V., Krokhaliev V.Y. The study overexpression of the enzyme topoisomerase II-Group and breast carcinoma cells with different protein expression status of HER-2. [Исследование экспрессии фермента топоизомеразы 2 в карциномах груди с различной экспрессией белков]. *Herald of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki].* 2014, No. 5. pp.79-83. [In Russ.].

23. Arutyunyan E.V., Brilliant A.A., Novikova E.A., Sazonov S.V. Some expression patterns immunohistochemical markers on cells of breast carcinoma [Экспрессия иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы груди]. *Ural Medical Journal [Uralski Medicinski Jurnal].* 2014, No. 2 (116), pp. 5-8. [In Russ.].

Авторы

Новикова Евгения Александровна
Уральский государственный медицинский университет

Ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии

Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина 3

Кодинцев Антон Николаевич

Уральский государственный медицинский университет

Студент 5 курса лечебно-профилактического факультета

Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина 3

Сазонов Сергей Владимирович

Институт медицинских клеточных технологий
Д.м.н., профессор, заместитель главного врача по науке, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Уральского государственного медицинского университета, заведующий референс-лабораторией Уральского федерального округа, г. Екатеринбург

620028, Репина ул., 3, г. Екатеринбург, Российская Федерация
prof-ssazonov@yandex.ru

Арутюнян Екатерина Владимировна

Институт медицинских клеточных технологий
Научный сотрудник Патолого-анатомического отделения

620137, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а

imct@celltechnologies.ru

Authors

Novikova Evgenia A.

Ural State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation

Assistant Professor of Histology, Cytology and Embryology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str. 3

Kodintsev Anton N.

Ural State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation

5th year student

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str. 3

Sazonov Sergey V.

Ural State Medical University

MD, Professor, The Head of the Department of histology, cytology and embryology

620137, Yekaterinburg, Russian Federation, Vilonova st., 76a

prof-ssazonov@yandex.ru

Arutyunyan Ekaterina V.

Institute of Medical Cell Technologies

Researcher postmortem department of Pathomorphology

620137, Yekaterinburg, Russian Federation, Vilonova st., 76a

imct@celltechnologies.ru

Kazantseva Natalia V.

The Clinical Cancer Center of the Sverdlovsk region

The graduate student of Professor, The Head of the department of pathomorphology and the

Institute of Medical Cell Technologies

Department of Pathomorphology

620137, Vilonova str., 76a, Yekaterinburg, Russian

Казанцева Наталья Владимировна
 Клинический онкологический центр Свердловской области, Екатеринбург
 Заведующая патолого-анатомическим отделением; Институт медицинских клеточных технологий
 Патолого-анатомическое отделение
 620137, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
 imct@celltechnologies.ru

Federation
 imct@celltechnologies.ru

Brilliant Alexander A.
 Institute of Medical Cell Technologies
 Leading researcher at the post-mortem separation, Ph.D.
 620137, Vilonova str., 76a, Yekaterinburg, Russian Federation
 imct@celltechnologies.ru

Бриллиант Александр Александрович
 Институт медицинских клеточных технологий
 Ведущий научный сотрудник Патолого-анатомического отделения, к.б.н.
 620137, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
 imct@celltechnologies.ru

Leontiev Sergey L.
 Institute of Medical Cell Technologies
 Head of GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies, MD, Professor
 620137, Vilonova str., 76a, Yekaterinburg, Russian Federation

Леонтьев Сергей Леопольдович
 Институт медицинских клеточных технологий
 Д.м.н., профессор, главный врач
 620137, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
 imct@celltechnologies.ru

Контактная информация автора, ответственного за переписку
 Сазонов Сергей Владимирович
 Prof-SSazonov@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence
 Sazonov Sergey V.
 Prof-SSazonov@yandex.ru

Дата поступления 29.10.2016

Received 29.10.2016

Образец цитирования:

Новикова Е.А., Кодинцев А.Н., Сазонов С.В., Арutyунян Е.В., Казанцева Н.В., Бриллиант А.А., Леонтьев С.Л. Экспрессия фермента топоизомеразы-II альфа в молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №4, с. 30–37, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-30-37

For citation:

Novikova E.A., Kodintsev A.N., Sazonov S.V., Arutyunyan E.V., Kazantseva N.V., Brilliant A.A., Leontiev S.L. Jespressija fermenta topoizomeraza-II al'fa v molekularno-geneticheskikh podtipah raka molochnoj zhelezy [Research of expresion of the enzyme topoisomerase-II Alfa in different molecular-genetic subtypes of breast cancer] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 4, pp. 30–37. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-30-37 [In Russ.]