

УДК 61:57 086

Е.А. Новикова ¹, В.Я. Крохалев ¹, О.В. Костромина ¹,
С.М. Демидов ^{1, 2}, С.В. Сазонов ^{1, 2}

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЛЮМИНАЛЬНОГО А МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, РФ;
² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, РФ

Резюме. Материалы и методы. В данной работе проведен анализ 499 случаев инвазивного рака молочной железы. Все случаи были разделены на 5 молекулярно-биологических подтипов на основе иммуногистохимического исследования рецепторов к гормонам, Her2, Ki-67. Люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 50-80% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные, особенно Люминальный А, к гормонотерапии. **Результаты.** Проведенный анализ показал, что в нашем исследовании доля Люминального А подтипа составила 37,4% и оказалась ниже, чем общепринятые значения. В группе женщин младше 40 лет (с сохраненной менструально-овариальной функцией) достоверно реже встречались случаи Люминального А подтипа (9,03%) по сравнению с группами 41-50 лет ($p < 0,006$), 51-60 лет ($p < 0,001$), старше 60 ($p < 0,001$). Также наблюдалось снижение доли Люминального А подтипа среди пациенток старше 60 лет ($p = 0,0064$). Достоверных различий между группами 41-50 и старше 60 лет не обнаружено ($p = 0,1868$). **Заключение.** Обнаружено преобладание пациенток с раком молочной железы в группе от 50 до 60 лет на фоне угасания функций яичников и наступления менопаузы.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-биологические подтипы, Люминальный А подтип, возрастные особенности

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сазонов Сергей Владимирович

prof-ssazonov@yandex.ru

Дата поступления 07.04.2021 г.

Образец цитирования

Новикова Е.А., Крохалев В.Я., Костромина О.В., Демидов С.М., Сазонов С.В. Возрастные особенности распределения частоты встречаемости люминального А молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №1, с. 35–42, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-35-42

Введение

По статистическим данным заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями молочной железы за последние 15 лет увеличилась более, чем в 2 раза. Средний возраст онкологических больных в РФ составляет 59,2 года [1]. Ежегодно в России регистрируется более 40 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы [2]. Наиболее подвержена риску заболевания раком молочной железы (РМЖ) возрастная группа женщин после 50 лет [3], наблюдается ежегодное увеличение удельного веса пациенток старше 70 лет [4].

Морфологическая верификация и молекулярно-биологическое типирование опухолей молочной железы являются стандартом обследования и выполняются всем больным вне зависимости от их возраста [5, 6]. В настоящее время отнести опухоль в ту или иную прогностическую группу не представляется возможным без определения рецепторного статуса при помощи проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ). Более агрессивное течение РМЖ у молодых пациенток и более латентное течение у пожилых, в настоящее время находит объяснение в биологических особенностях опухолей [7, 8, 9, 10]. По данным литературы, около 75% больных раком молочной железы имеют ER-положительные опухоли [11]. У пациенток в возрасте 55 лет и старше наблюдается

связь между увеличением возраста на момент постановки диагноза и наличием более благоприятных биологических характеристик опухоли, в том числе большего количества опухолей, экспрессирующих стероидные рецепторы, более низкой скорости пролиферации, диплоидии, нормального уровня p53 и отсутствия экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu [12]. Выбор программы лечения РМЖ все больше основывается на биологических характеристиках опухоли. Наиболее важными и имеющими широкое применение в клинической практике маркерами являются рецепторы стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), Ki-67, HER-2/neu [13, 14]. Набор этих показателей позволяет определить прогноз течения заболевания и вероятный ответ опухоли на лечение [15, 16]. Эксперты, участвующие в международных консенсусах по лечению рака молочной железы, сходятся во мнении о необходимости деления рака молочной железы на различные молекулярно-биологические подгруппы [15, 18]. Также в общем плане стандартного обследования пациентов с РМЖ, включая иммуногистохимическое исследование опухоли, можно говорить о четырех основных подтипах РМЖ. Люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные к гормонотерапии [6, 7, 19, 20, 21].

Цель исследования: изучить возрастные особенности частоты встречаемости Люминального А молекулярно-биологического подтипа среди пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

Исследовано 499 случаев инвазивного неспецифического типа рака молочной железы (пациентки Городского маммологического центра г. Екатеринбурга на базе ГКБ №40, зав. отделением — проф. Демидов С.М.) гистологическим, иммуногистохимическим методами на базе лаборатории иммуногистохимии патолого-анатомического отделения ГБУЗСО «Институт медицинских клеточных технологий» (зав. отделением — д.м.н., проф. С.В. Сазонов). На депарафинизированных срезах ИГХ исследования проводили с использованием автоматической системы Universal Staining System Autosteiner Dako (Дания). 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). Для исследования статуса использовали поликлональные кроличьи античеловеческие антитела к Estrogen, Progesterone, Ki67 и C-ErbB-2. По результатам исследования формировались базы данных с использованием программы Microsoft Office Excel 2010. Статистические исследования выполнены в программном пакете «Statistica 10.0». Для количественных показателей использовали вычисление M-среднего значения (среднее арифметическое), стандартное отклонение по выборке (σ), ошибку среднего арифметического (m). Для выявления достоверности различий между двумя выборками применялся критерий χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона. Если величина вероятности случайного появления ошибок анализируемых выборок была меньше уровня значимости ($p=0,05$), то нулевая гипотеза (различия между группами не достоверны) отклонялась.

Основываясь на ИГХ определении рецепторов HER2/neu, ER, PR и Ki-67 все исследованные случаи рака молочной железы были разделены на 5 молекулярно-биологических подтипов. Для распределения на подтипы использовали критерии согласно рекомендациям ASCO/CAP [6, 7, 19, 21], а также лечебно-ориентированной классификации (St. Gallen, 2015) [20, 21].

Результаты и обсуждение

Имуногистохимическим методом было изучено 499 образцов инвазивного рака молочной железы, из которых 187 (37,4%) оказались гормон-рецептор-позитивными, HER2-негативными с низким уровнем клеточной пролиферации (ER+/PR+/HER2-/Ki-67<10%), так называемый Люминальный А молекулярно-биологический подтип (рис. 1).

По данным Dunnwald L.K. et al, (2007) Люминальный А — (ER+/HER2-/Ki-67<20%) молекулярно-биологический подтип является наиболее распространенным, на него приходится 50-80% случаев РМЖ. Это опухоли, которые отличаются благоприятным прогнозом и низким риском рецидива заболевания [14, 21].

Проведенный анализ показал, что в нашем исследовании среди всех исследованных случаев РМЖ наиболее часто встречались пациентки в возрасте от 50-60 лет.

Все пациентки, у которых определен Люминальный А подтип, были разделены на 4 группы в соответствии с возрастом: 1 группа — женщины до 40 лет (с сохраненной менструально-овариальной функцией), 2 группа — 41-50 лет (возраст пременопаузы), 3 группа — 51-60 лет (возраст менопаузы), 4 группа — женщины старше 60 лет (менопауза) (табл. 1).

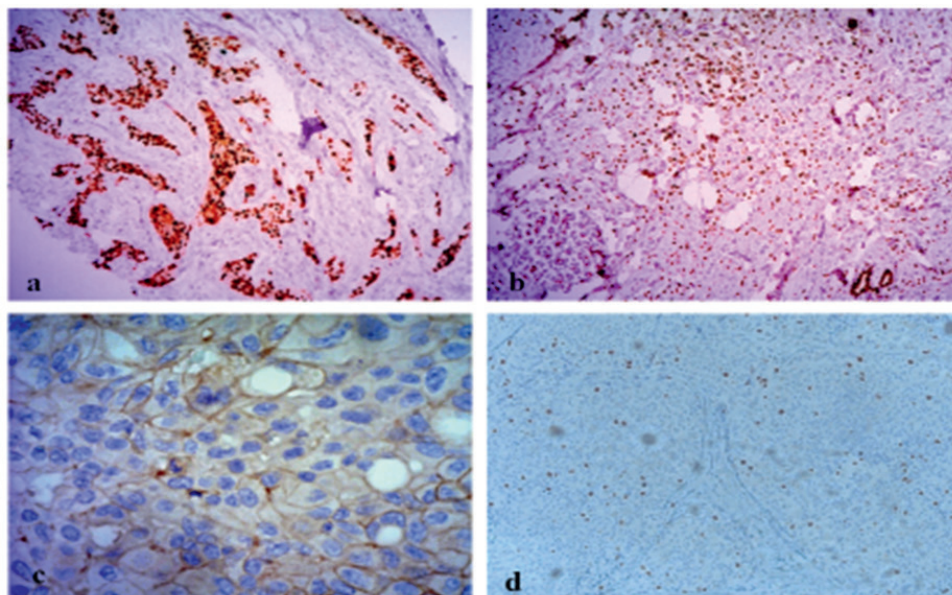


Рис. 1. ИГХ — анализ уровня экспрессии: а — рецепторов к эстрогену — 8 баллов (коричневые ядра от 2/3 опухолевых клеток); б — рецепторов к прогестерону — 6 баллов (коричневые ядра от 2/3 опухолевых клеток); с — анализ уровня рецепторов HER2 (1+ слабое неполное мембранное окрашивание опухолевых клеток 10% и более); д- Ki-67 в клетках инвазивного неспецифического типа РМЖ (5% окрашенных ядер — низкий уровень) $\times 100$ Окрашка: ИГХ реакция HRP/DAB, докраска ядер — гематоксилин Майера

Figure 1. IHC-analysis of the expression level: a-estrogen receptors-8 points (brown nuclei from 2/3 of tumor cells); b — progesterone receptors — 6 points (brown nuclei from 2/3 of tumor cells); c — analysis of the level of HER2 receptors (1+ weak incomplete membrane staining of tumor cells 10% or more); d-Ki-67 in cells of invasive non-specific type of breast cancer (5% of colored nuclei — low level) $\times 100$ Color: IHC HRP/DAB reaction, pre-color of nuclei — Mayer hematoxylin

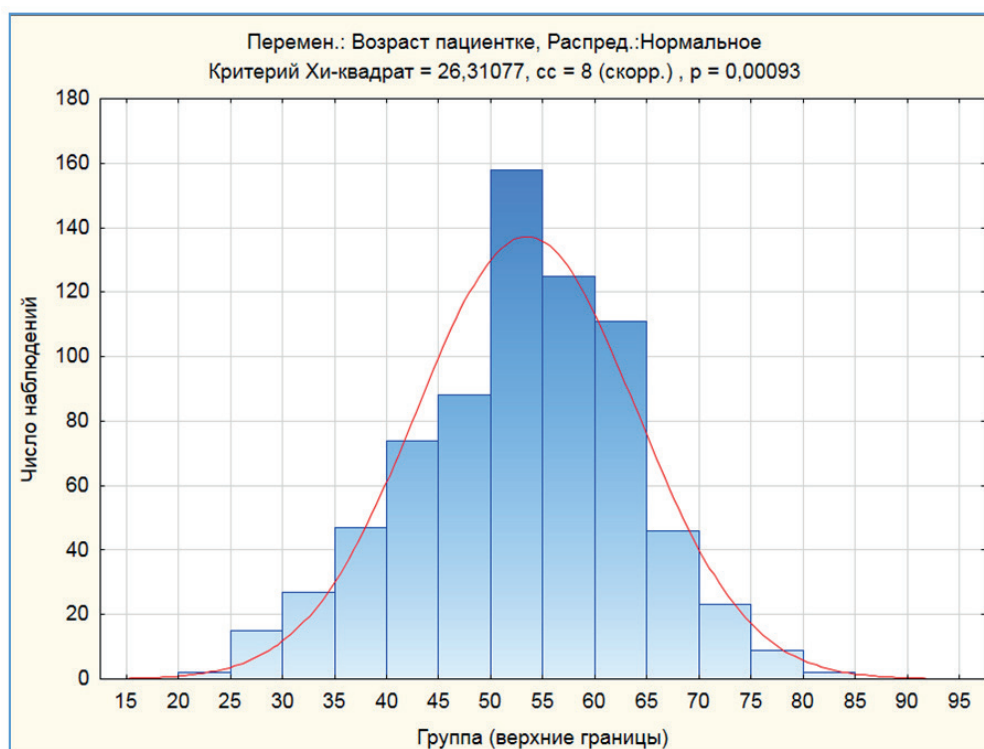


Рис. 2. Распределение значений частоты встречаемости пациенток с Люминальным А подтипом РМЖ по возрасту.

Figure 2. Distribution of the frequency of occurrence of patients with Luminal A subtypes of breast cancer by age.

Таблица 1

Возрастная структура Люминального А молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы

Table 1

Age structure of the Luminal A molecular biological subtype of breast cancer

Возраст/ Age	Люминальный А подтип/ Luminal A subtype		Средний возраст/ Middle age	Медиана/ Median
	n	%		
<40	17	9,03	36,0±3,77	37
41-50	41	21,9	46,48±2,64	47
51-60	77	41,1	55,41±2,90	55
>60	52	27,8	66,96±4,26	56
Всего:	187	37,4	53,4±3,39	54

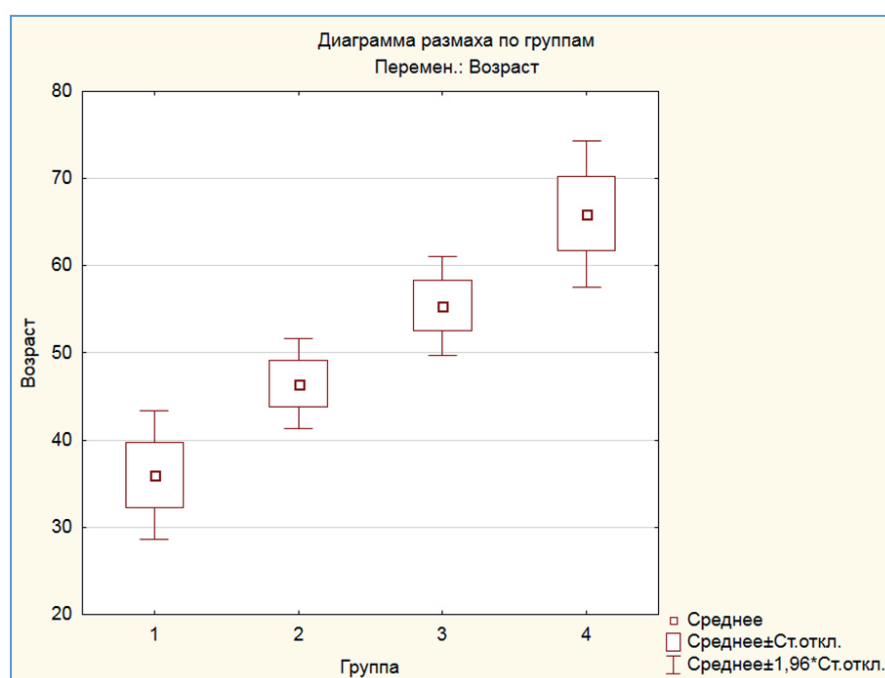


Рис. 3. Распределение размаха значения среднего показателя в возрастных группах

Figure 3. Distribution of the range of the average value in the age groups

Таблица 2

Сравнение возрастных групп по частоте встречаемости Люминального А подтипа РМЖ (n=187)

Table 2

Comparison of age groups by the frequency of occurrence of Luminal A subtype of breast cancer (n=187)

Сравнение групп по возрасту/ Comparison of groups by age	p — вероятность нулевой гипотезы/ p — is the probability of the null hypothesis	Принимается гипотеза/ The hypothesis is accepted	Наличие различия да/нет/ Whether there is a yes/no difference
(<40) — (41-50)	0,0006	H ₁	да
(<40) — (51-60)	<0,0001	H ₁	да
(<40) — (>60)	<0,0001	H ₁	да
(41-50) — (51-60)	0,0001	H ₁	да
(41-50) — (>60)	0,1868	H ₀	нет
(51-60) — (>60)	0,0064	H ₁	да

Примечание. Нулевая гипотеза (H₀) — различия нет; Альтернативная гипотеза (H₁) — установлено статистически значимое различие. Уровень значимости 0,05.

Note. Null hypothesis (H₀) — there is no difference; Alternative hypothesis (H₁) — a statistically significant difference is established. The significance level is 0.05.

В группе женщин младше 40 лет (с сохраненной менструально-овариальной функцией) достоверно реже встречались случаи люминального А подтипа (9,03%) по сравнению с группами 41-50 лет ($p < 0,006$), 51-60 лет ($p < 0,001$), старше 60 ($p < 0,001$). Также наблюдалось снижение доли Люминального А подтипа среди пациенток старше 60 лет ($p = 0,0064$). Достоверных различий между группами 41-50 и старше 60 лет не обнаружено ($p = 0,1868$) (табл. 2).

Выводы

Выявленными возрастными особенностями встречаемости Люминального А молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы являются преобладание пациенток от 50 до 60 лет в возрасте угасания функций яичников и наступления менопаузы, достоверно реже данный подтип встречается у пациенток моложе 40 лет с сохраненной менструально-овариальной функцией яичников, также наблюдается тенденция снижения частоты встречаемости Люминального А подтипа у женщин старше 60 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рагимзаде С.Е. Рак молочной железы: Эпидемиология, Факторы риска, Патогенез, Диагностика, Прогноз. Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская Республика, 2016.
2. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018, Т. 64, № 5, 578-591.
3. Петров С.В., Ахметов Т.Р., Балатенко Н.В., Мазитова Ф.М., Галлиев М.В., Загоскину Д.О. Двадцать лет повседневной иммуногистохимической и молекулярно-цитогенетической диагностике опухолей в Татарстане: достижения и сложности при использовании в клинической онкологии, Поволжский онкологический вестник. 2016, №3 (25), 52-58.
4. Петкау В.В., Булавина И.С., Сакаева Д.Д., Страхова Н.В., Сазонов С.В. Возрастные особенности рака молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2012, 4(96), 24-26.
5. Leonard R.C., Barrett-Lee P.J., Gosney M.A. et al. Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from anational consultation. The Oncologist. 2010, 15, 657-664.
6. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients age 55 years and older. JAMA 2001, Vol. 285(7), 885- 892.
7. Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. Создание системы пересмотра иммуногистохимических исследований при диагностике рака молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012, 1(38), 18-22.
8. Сазонов С.В., Леонтьев С.Л., Бриллиант А.А. Опыт работы референс-лаборатории по HER2/Neu тестированию карциномы молочной железы в Свердловской области. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013, №1 (43), С.56-60.
9. Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Виноградов И.Ю., и др. 10 лет тестирования HER2-статуса рака молочной железы в России. Архив патологии, 2012, Т.74, №5, С. 3-6.
10. Новикова Е.А., Костромина О.В., Михайлов Д.В., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. Возрастные особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. 2020, 2(17), 187-192.
11. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, (83) 8, 411-417.
12. Diab S.G., Elledge R.M., Clark G. M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer, 2000. 350 p.
13. Brilliant A.A., Brilliant Yu.M., Sazonov S.V. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas. European Journal of Cancer. 2013, 49 (2), 216.
14. Новикова Е.А., Кодинцев А.Н., Сазонов С.В., и др. Экспрессия фермента топоизомераза-II альфа в молекулярно- генетических подтипах рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, № 4, 30–37.
15. Cianfrocca M., Goldstein L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer, The Oncologist, 2004, 9, 606-616.
16. Kroger N., Milde-Langosch K., Riethdorf S. et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. Clin. Cancer Res, 2006, 12(1), 158-168.
17. Арутюнян Е.В., А.А. Бриллиант, Е.А. Новикова, Сазонов С.В. Некоторые закономерности экспрессии иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал, 2014, 2 (116), 5-8.
18. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011, Ann. of Oncol., 2011, 22, 1736- 1747
19. Owens M.A., Horten B.C., Da Silva M.M. HER-2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues, Clin. Breast Cancer, 2004, 5, 63-69.

20. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer, *J. Clin. Oncol*, 2007, № 25, 118–145.

21. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. Клинические рекомендации РООМ. Санкт-Петербург. Издательский дом «АБВ-пресс». 2015. 504 с.

Авторы

Новикова Евгения Александровна

ФГБУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ

Кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

novikova.evgeniya2014@yandex.ru

Крохалев Вадим Яковлевич

ФГБУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ

Доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

vkrokhalev@yandex.ru

Костромина Ольга Владимировна

ФГБУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ

Старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

lelya88.70@mail.ru

Демидов Сергей Михайлович

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор,

Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. К. Маркса, 20а

Сазонов Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Заместитель главного врача по науке, доктор медицинских наук, профессор

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3,

prof-ssazonov@yandex.ru

*E.A. Novikova ¹, V.Y. Krokholev ¹, O.V. Kostromina ¹,
S.M. Demidov ^{1,2}, S.V. Sazonov ^{1,2}*

AGE-RELATED FEATURES OF THE DISTRIBUTION OF THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF LUMINAL A MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPE OF BREAST CANCER

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Aim. In this article, we analyzed the age-related features of molecular- biological subtypes in 499 patients with invasive breast cancer. **Materials and research methods.** All cases were divided into 5 molecular- biological subtypes based on immunohistochemical studies of hormone receptors, Her2, Ki-67. Luminal (A and B) with the expression of estrogen and/or progesterone receptors (ER+/PR+), accounting for about 50-80% of all breast cancer cases and potentially sensitive, especially luminal A, to hormone therapy. **Research results.** The analysis showed that in our study the proportion of the Luminal A subtype was lower than the generally accepted values of 37.4% of all studied

breast cancer cases. In the group of women under 40 years of age (with preserved menstrual-ovarian function), cases of Luminal A subtype were significantly less common (9.03%) compared to the groups of 41-50 years ($p < 0.006$), 51-60 years ($p < 0.001$), and over 60 ($p < 0.001$). There was also a decrease in the proportion of Luminal A subtype among patients older than 60 years ($p = 0.0064$). No significant differences were found between the groups 41-50 and over 60 years of age ($p = 0.1868$).

Keywords: breast cancer, molecular-biological subtypes, Luminal A subtype, immunohistochemistry, age structure

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey V. Sazonov

prof-ssazonov@yandex.ru

Received 07.04.2021

For citation:

Novikova E.A., Krokholev V.Y., Kostromina O.V., Demidov S.M., Sazonov S.V. Age-Related Features of the Distribution of the Frequency of Occurrence of Luminal A Molecular-Biological Subtype of Breast Cancer [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 35–42. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-35-42 (In Russ)

REFERENCES

1. Rahimzade S.Ye. Breast cancer: Epidemiology, Risk factors, Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis. National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan Republic, 2016. (In Russ.).
2. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Oncology issues*, 2018, 5 (64), P. 578-591. (In Russ.).
3. Petrov S.V., Akhmetov T.R., Balatenko N.V., Mazitova F.M., Galliev M.V., Zagoskin D.O. Twenty years of routine immunohistochemical and molecular-cytogenetic diagnosis of tumors in Tatarstan: achievements and difficulties when used in clinical oncology, *Povolzhsky Oncological Bulletin*, 2016, No. 3, (25), S.52-58. (In Russ.).
4. Petkau V.V., Bulavina I.S., Sakaeva D.D., Strakhova N.V., Sazonov S.V. Age features of breast cancer. *Ural Medical Journal*, 2012, 4, (96), 24-26. (In Russ.).
5. Leonard R.C., Barrett-Lee P.J., Gosney M.A. et al. Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from an international consultation. *The Oncologist*. 2010, 15, 657-664.
6. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients age 55 years and older. *JAMA* 2001, Vol. 285(7), 885- 892.
7. Leontiev S.L., Sazonov S.V. Creation of a system for reviewing immunohistochemical studies in the diagnosis of breast cancer. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science. [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]*, 2012, 1 (38), 18-22. (In Russ.).
8. Sazonov S.V., Leontiev S.L., Brilliant A.A. Experience of the reference laboratory for HER2 / Neu testing of breast carcinoma in the Sverdlovsk region. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science. [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]*, 2013, No. 1 (43), 56-60. (In Russ.).
9. Frank GA, Andreeva Yu. Yu., Vinogradov I. Yu., et al. 10 years of testing the HER2-status of breast cancer in Russia. *Archive of pathology*, 2012, Vol. 74, No. 5, 3-6. (In Russ.).
10. Novikova E.A., Kostromina O.V., Mikhailov D.V., Leontiev S.L., Sazonov S.V. Age features of molecular biological subtypes of breast cancer. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science. [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]*, 2020, 2 (17), 187-192. (In Russ.).
11. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, (83) 8, 411-417.
12. Diab S.G., Elledge R.M., Clark G. M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer, 2000. 350 p.
13. Brilliant A.A., Brilliant Yu.M., Sazonov S.V. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas. *European Journal of Cancer*. 2013, 49 (2), 216.
14. Novikova E.A., Kodintsev A.N., Sazonov S.V., et al. Expression of the enzyme topoisomerase-II alpha in molecular genetic subtypes of breast cancer. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science. [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]*, 2016, No. 4, 30–37. (In Russ.).
15. Cianfrocca M., Goldstein L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer, *The Oncologist*, 2004, 9, 606-616.
16. Kroger N., Milde-Langosch K., Riethdorf S. et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin. Cancer Res*, 2006, 12(1), 158-168.
17. Harutyunyan E.V., A.A. Brilliant, E.A. Novikova, S.V. Sazonov Some patterns of expression of immunohistochemical

markers on breast carcinoma cells. Ural Medical Journal, 2014, 2 (116), 5-8. (In Russ.).

18. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011, Ann. of Oncol., 2011, 22, 1736- 1747

19. Owens M.A., Horten B.C., Da Silva M.M. HER-2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues, Clin. Breast Cancer, 2004, 5, 63-69.

20. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer, J. Clin. Oncol, 2007, № 25, 118–145.

21. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G. and other. Clinical guidelines of the ROOM for the diagnosis and treatment of breast cancer. Clinical guidelines ROOM. St. Petersburg. Publishing house «ABV-press». 2015.504 p. (In Russ.).

Authors

Evgeniya A. Novikova

Ural State Medical University

Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation 620014

novikova.evgeniya2014@yandex.ru

Vadim Ya. Krokhaev

Ural State Medical University

Associate Professor, Department of Medical Physics, Informatics and Mathematics

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation 620014

vkrokhaev@yandex.ru

Olga V. Kostromina

Ural State Medical University

Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation 620014

lelya88.70@mail.ru

Sergei M. Demidov

Institute of Medical Cell Technologies

Leading Researcher, Doctor of Medical Sciences, Professor,

20a K. Marx st. Yekaterinburg Russian Federation 620026

Sergey V. Sazonov

Ural State Medical University

Department of Histology, Cytology and Embryology

MD, professor, chief of the department

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation 620014

Institute of Medical Cell Technologies

Deputy Chief Physician for Science

20a K. Marx st. Yekaterinburg Russian Federation 620026

prof-ssazonov@yandex.ru