

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-61-67
УДК: 618.19-006.6:577.21

Для цитирования: *Боженко В.К., Троценко И.Д., Кудинова Е.А., Варданян С.Г., Захаренко М.В., Солодкий В.А., Макарова М.В.* Возможности типирования рака молочной железы с использованием методики ОТ-ПЦР. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-61-67.

For citation: *Bozhenko V.K., Trotsenko I.D., Kudinova E.A., Vardanyan S.G., Zakharenko M.V., Solodky V.A., Makarova M.V.* Breast cancer typing using RT-PCR assay. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-61-67.

ВОЗМОЖНОСТИ ТИПИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ОТ-ПЦР

**В.К. Боженко¹, И.Д. Троценко², Е.А. Кудинова¹, С.Г. Варданян¹,
М.В. Захаренко¹, В.А. Солодкий¹, М.В. Макарова²**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, г. Москва, 117997, ул. Профсоюзная, 86. E-mail: Bimmer007@list.ru¹
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²
Россия, 117198, ЮЗАО, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²

Аннотация

Введение. Адьювантная системная терапия остается одним из основных методов лечения у больных раком молочной железы. Результаты стандартного иммуногистохимического исследования не всегда в полной мере являются критерием для выбора системной терапии. Для прогнозирования эффективности лечения при ранних стадиях активно применяется мультигенный экспрессионный анализ. Была изучена отечественная мультигенная панель, состоящая из 24 генов, позволяющая типировать рак молочной железы. **Материал и методы.** Проводился проспективный анализ 199 больных РМЖ (T1–3N0–3M0), в ходе которого операционный материал подвергался стандартному иммуногистохимическому исследованию, а также он изучался методом ОТ-ПЦР с выявлением экспрессии 24 генов. **Результаты.** По результатам ИГХ осуществлялось молекулярное типирование РМЖ с выделением 5 подтипов: люминальный тип А был выявлен у 59 (30 %) больных; люминальный В (HER2-негативный) – у 52 (26 %); люминальный В (HER2-позитивный) – у 19 (9 %); трижды негативный – у 28 (14 %); HER2-позитивный – у 41 (21 %) пациента. По данным ОТ-ПЦР наиболее значимыми генами в распределении на подтипы рака молочной железы являлись: STK15, MYC, MYBL2, BIRC5, BCL2, TERT, ESRP1, PGR, HER2, GBR7, MGB1 и MMP11. При дальнейшем анализе суммарное число совпадений данных двух исследований составило 61,7 %. **Заключение.** Проведенные исследования продемонстрировали необходимость добавления дополнительных методов типирования рака молочной железы к стандартному ИГХ-исследованию, что, несомненно, повысит информативность диагностических мероприятий и позволит повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, системная терапия, молекулярные подтипы, мультигенная панель, ОТ-ПЦР.

BREAST CANCER TYPING USING RT-PCR ASSAY

**V.K. Bozhenko¹, I.D. Trotsenko², E.A. Kudinova¹, S.G. Vardanyan¹,
M.V. Zakharenko¹, V.A. Solodky¹, M.V. Makarova²**

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, Russia¹
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia¹
Russian People's Friendship University (RUDN University), Moscow, Russia²
6, Mikluho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia²

Abstract

Introduction. Adjuvant systemic therapy remains one of the main options for treating breast cancer. Results of standard immunohistochemical studies are not always a criterion for selecting systemic therapy. Nowadays, multigene expression analysis is actively used to predict the response to chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. We studied a 24-gene multi-gene panel for typing breast cancer. **Material and Methods.** A prospective analysis of 199 breast cancer patients (T1–3N0–3M0) was carried out. Surgical specimens were studied using the standard immunohistochemistry (IHC) and RT-PCR for detecting expression of 24 genes. **Results.** According to the IHC results, breast cancer was divided into 5 molecular subtypes: luminal A was detected in 59 (30 %) patients; luminal B (HER2-negative) in 52 (26 %); luminal B (HER2-positive) in 19 (9 %); triple-negative in 28 (14 %); HER2-positive 41 (21 %). RT-PCR showed that STK15, MYC, MYBL2, BIRCC5, BCL2, TERT, ESRP1, PGR, HER2, GBR7, MGB1 and MMP11 were the most significant genes in subtype distribution. The total percentage of matches between the two studies was 61.7 %. **Conclusion.** Studies have shown the need to add additional typing methods for breast cancer to a standard IHC study, which will undoubtedly increase the information content of diagnostic measures and will improve the effectiveness of the treatment.

Key words: breast cancer, systemic therapy, molecular subtypes, multigene panel, RT-PCR.

Введение

В 2017 г. по данным статистического анализа 64,5 % больных в Российской Федерации проводилось комбинированное лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ) [1]. Наряду с хирургическим и лучевым методами одним из основных способов лечения данной категории пациентов остается адъювантная системная терапия, выбор которой на данный момент, согласно отечественным и международным рекомендациям, определяется молекулярно-генетическими подтипами опухоли, к которым относятся люминальный тип А, люминальный тип В (HER2-отрицательный), люминальный тип В (HER2-положительный), HER2-положительный и трижды негативные опухоли [2, 3]. По современным представлениям, для этой цели с помощью стандартного иммуногистохимического (ИГХ) метода оцениваются рецепторный статус (рецепторы эстрогенов и прогестерона, рецептор эпидермального фактора роста HER2-neu), а также маркер клеточной пролиферации Ki67, определяемые иммуногистохимическим исследованием ткани основного опухолевого узла и пораженных лимфатических узлов [4–6].

Однако, несмотря на широкое клиническое распространение, данное распределение характеризуется рядом ограничений и высокой вероятностью неточностей в постановке правильного диагноза, что в большей степени обусловлено возможными нарушениями методологии выполнения и интерпретации исследования, а также неточностью полученных результатов [7–9]. Этот факт подтверждают результаты ряда исследований, по данным которых только 73 % злокачественных опухолей молочной железы с наличием экспрессии рецептора эстрогена относятся к люминальным А и В подтипам [10]. Неоднозначным до сих пор остается отношение к маркеру клеточной пролиферации Ki67, определяемому методом ИГХ и

являющимся ключевым критерием в типировании люминальных А и В подтипов РМЖ. Так, в 2013 г. по рекомендациям St.Gallen необоснованным было признано само пограничное значение уровня Ki67, а в 2015 г. серьезному обсуждению подверглась информативность значения Ki67, равного 20 % [11, 12].

В последнее время все большее внимание отводится панелям на основе экспрессии генов, однако они в большей степени свидетельствуют о риске прогрессирования заболевания и в меньшей говорят о чувствительности опухоли к проводимому лечению [13]. Применяемая в настоящее время панель Prosigna информативна в отношении возможности идентификации подтипов РМЖ, при этом ее существенным недостатком является сложность статистической обработки полученных данных, что существенно ограничивает ее использование в клинической практике [14].

Все вышесказанное обуславливает необходимость разработки и внедрения новых методов фенотипирования РМЖ, что позволит существенно повысить чувствительность и специфичность исследования по сравнению с использованием классической ИГХ модели [15, 16]. В частности, в настоящее время на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР) разработана отечественная мультигенная модель, определяемая методом ПЦР, с включением генов, отвечающих за основные механизмы жизнедеятельности опухолевой клетки: клеточную пролиферацию, апоптоз, клеточную дифференцировку и межклеточное взаимодействие [17, 18].

Целью исследования явилось изучение диагностической возможности типирования рака молочной железы с использованием отечественной панели, включающей определение 24 генов методом ОТ-ПЦР, и сравнение полученных результатов с данными иммуногистохимического анализа.

Таблица 1

Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы (RUSSCO 2018)

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: РЭ положительный РП высокий (>20 %) HER2/neu-отрицательный Ki67 низкий (<20 %)
Люминальный В (HER2-отрицательный)	РЭ положительный HER2/neu-отрицательный и наличие одного из следующих факторов: РП низкий (<20 %) Ki67 высокий (>30 %)
Люминальный В (HER2-положительный)	РЭ положительный HER2/neu-положительный РП любые Ki67 любой
HER2-позитивный (не люминальный) Базальноподобный рак	HER2/neu-положительный РЭ и РП-отрицательные РЭ, РП, HER2/neu-отрицательные (тройной негативный протоковый)

Материал и методы

В исследование были включены 199 больных раком молочной железы (Т1–3N0–3M0), получавшие лечение на базе хирургического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. Всем больным проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала по стандартной методике с определением гистологического типа опухоли, степени ее злокачественности, рецепторного статуса (экспрессия эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста HER2/neu), а также маркера клеточной пролиферации Ki67.

Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2012). Оценка степени злокачественности опухоли выполнялась в соответствии с критериями Elston-Ellis. При проведении ИГХ-исследования применялись: антитела PA0151, клон 6F11, Leica Microsystems (для определения экспрессии рецепторов эстрогена), PA0312, клон 16, Leica Microsystems (для определения экспрессии рецепторов прогестерона), A0485, Dako, Дания (для определения рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu) и PA0118, клон MM1, Leica Microsystems (для маркера клеточной пролиферации Ki67).

Пролиферативная активность определялась в ядрах опухолевых клеток, экспрессирующих Ki67. Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам выполнялась полуколичественным способом по D.C. Allred: подсчету подвергалась только ядерная реакция. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона оценивалась при суммарном количестве баллов более 3. Оценка экспрессии

рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu выполнялась согласно рекомендациям Wolff et al. с учетом только инвазивного компонента опухоли. В сомнительных случаях (категории HER2 2+) проводился FISH-анализ (флуоресцентная гибридизация in situ) по стандартной методике. По результатам иммуногистохимического анализа производилось распределение больных РМЖ на молекулярно-биологические подтипы согласно рекомендациям RUSSCO от 2018 г. (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода ОТ-ПЦР проводилось в научно-исследовательском отделе молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Выполнялось изучение свежеполученного операционного материала основного опухолевого узла и удаленной аксиллярной клетчатки в несколько этапов: выделение мРНК из полученной ткани, реакция ОТ-ПЦР и непосредственно проведение ПЦР в режиме реального времени.

На этапе выделения РНК использовались коммерческие наборы RNeasy производства Qiagen

Таблица 2

Распределение больных раком молочной железы на молекулярные подтипы на основании данных ИГХ исследования

Критерий оценки	Количество больных (n=199)
Люминальный тип А	59 (30 %)
Люминальный В (HER2-негативный)	52 (26 %)
Люминальный В (HER2-позитивный)	19 (9 %)
Трижды негативный рак	28 (14 %)
HER2-позитивный рак	41 (21 %)

Таблица 3

Результаты кластерного анализа по распределению экспрессии 24 генов в соответствии с молекулярными подтипами РМЖ

Подтип РМЖ	Люм. А	Люм. В HER2-	Люм. В HER2+	HER2+	ТНР
Люм. А	0,00000	5,64342	2,64256	2,42323	1,76574
Люм. В HER2-	2,23421	0,00000	4,06545	2,87632	4,16567
Люм. В HER2+	1,37232	2,02563	0,00000	1,54334	1,98234
HER2+	1,48673	1,43567	1,23432	0,00000	1,34534
ТНР	1,13345	2,00645	1,54232	1,32423	0,000000

Таблица 4

Данные дискриминантного анализа по 24 исследованным генам, разделенным на 5 групп

	%	G_1:1	G_2:2	G_3:3	G_4:4	G_5:5
G_1:1	88,6364	39	1	2	0	2
G_2:2	95,1220	0	39	1	0	1
G_3:3	100,0000	0	0	117	0	0
G_4:4	81,8182	0	0	4	36	4
G_5:5	93,4783	0	0	5	1	86
Всего	93,7870	39	40	129	37	93

USA. Обработка исследуемого материала проводилась в соответствии с протоколом компании-производителя. Объем конечного раствора составлял 60 мкл со средней концентрацией РНК в нем 35–40 мкг/мл. После получения РНК немедленно проводился этап обратной транскрипции, для чего использовали реактивы фирмы «НПФ ДНК-Технология». Реакции амплификации генов ставили в разных пробирках в двух повторах. Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл – 80 °С 30 сек, 94 °С 1 мин; 50 циклов – 94 °С 10 сек, 64 °С 20 сек, использовали приборы «ДТ-322» и «ДТ-964» производства ЗАО «НПФ ДНК-Технология». Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64 °С.

Исследуемая панель генов включала 24 гена (21 функциональный и 3 контрольных гена), которые были разделены в различные функциональные группы, позволяющие оценить основные биологические характеристики опухолевых клеток: контроль пролиферации (*KI67*, *CCND1*, *MYC*, *P16^{ink4A}*, *PTEN*, *MYBL2*, *STK15*, *CCNB1*), контроль апоптоза (*BIRC5*, *TERT*, *BCL2*, *BAG1*, *NDRG1*), клеточная дифференцировка/рецепторы (*ESR1*, *PGR*, *HER2*, *GRB7*, *MGB1*), клеточная адгезия (*MMP11*, *CTSL2*), маркер активированных макрофагов (*CD68*) и контрольные гены (*B2M*, *GUSB*, *HPRT1*).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0.4 for Windows. Для изучения полученных

результатов применялись параметрический и непараметрический анализ, а также кластерный и дискриминантный анализ. Различие считалось достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным проведенного иммуногистохимического исследования были выделены 5 молекулярных подтипов рака молочной железы (табл. 2): люминальный тип А встречался у 59 (30 %) больных; люминальный В (HER2-негативный) – у 52 (26 %); люминальный В (HER2-позитивный) – у 19 (9%); трижды негативный – у 28 (14 %); HER2-позитивный – у 41 (21 %) пациента.

Принимая во внимание недостаточность данных при применении стандартного иммуногистохимического анализа у больных раком молочной железы, нами была проанализирована возможность использования панели, состоящей из 24 генов (*Ki67*, *STK-15*, *CCNB1*, *CCND1*, *MYC*, *MYBL2*, *P16INK4A*, *PTEN*, *BIRC5*, *BCL2*, *BAG1*, *TERT*, *NDRG1*, *ESR1*, *PGR*, *HER2*, *GRB7*, *MGB1*, *MMP11*, *CTSL2*, *CD68*, *GUSB*, *HPRT1*, *B2M*), определяемых методом ОТ-ПЦР. При этом на первом этапе статистической обработки использовался метод К-средних (кластерный анализ), для чего проводилось сопоставление экспрессии 24 исследуемых генов с 5 выделенными группами, соответствующими молекулярно-биологическим подтипам, указанным в клинических рекомендациях, и определение среднего значения уровня экспрессии (табл. 3).

Таблица 5

Значимость исследуемых 24 генов по результатам канонического анализа

Ген	λ Уилкса	Частная λ	F-включит.	p	Толер.	1-толер. (R-кв.)
<i>lnKI67</i>	0,031768	0,993242	0,53240	0,712	0,719036	0,280964
<i>lnSTK15</i>	0,032876	0,959749	3,28170	0,011	0,608173	0,391827
<i>lnCCNB1</i>	0,031845	0,990830	0,72422	0,575	0,627925	0,372075
<i>lnCCND1</i>	0,032451	0,972333	2,22659	0,066	0,712822	0,287178
<i>lnMYC</i>	0,032753	0,963373	2,97501	0,019	0,680500	0,319500
<i>lnMYBL2</i>	0,032649	0,966429	2,71816	0,029	0,533874	0,466126
<i>lnPI6INK4a</i>	0,032320	0,976276	1,90155	0,109	0,850018	0,149982
<i>lnPTEN</i>	0,032377	0,974546	2,04377	0,088	0,817666	0,182334
<i>lnBIRC5</i>	0,033576	0,939761	5,01582	0,000	0,712487	0,287513
<i>lnBCL2</i>	0,032749	0,963477	2,96628	0,019	0,689965	0,310036
<i>lnBAG1</i>	0,031809	0,991969	0,63355	0,638	0,746579	0,253421
<i>lnESR1</i>	0,036973	0,853418	13,44018	0,000	0,639076	0,360924
<i>lnPGR</i>	0,033729	0,935499	5,39517	0,000	0,788054	0,211946
<i>lnHER2</i>	0,033807	0,933322	5,59031	0,000	0,633044	0,366956
<i>lnGRB7</i>	0,034152	0,923911	6,44431	0,000	0,749497	0,250503
<i>lnMGB1</i>	0,048828	0,646211	42,84053	0,000	0,871980	0,128020
<i>lnMMP11</i>	0,039561	0,797583	19,85892	0,000	0,818982	0,181018
<i>lnCTSL2</i>	0,031819	0,991652	0,65871	0,621	0,716590	0,283410
<i>lnCD68</i>	0,032084	0,983451	1,31677	0,263	0,766683	0,233317
<i>lnTERT</i>	0,070631	0,446735	96,90978	0,000	0,927349	0,072651
<i>lnNDRG1</i>	0,032346	0,975502	1,96514	0,099	0,862804	0,137196

Таблица 6

Сопоставление результатов типирования рака молочной железы с использованием ИГХ и ОТ-ПЦР исследований

Подтип РМЖ	%	Люм. А (ИГХ)	Люм. В HER2- (ИГХ)	Люм. В HER2+ (ИГХ)	HER2+ (ИГХ)	ТНР (ИГХ)
Люм. А (ОТ-ПЦР)	62,5	15,0	5,0	3,0	1,0	0,0
Люм. В HER2- (ОТ-ПЦР)	56,5	9,0	13,0	1,0	0,0	0,0
Люм. В HER2+ (ОТ-ПЦР)	53,3	4,0	3,0	8,0	0,0	0,0
HER2+ (ОТ-ПЦР)	88,9	0,0	1,0	0,0	8,0	0,0
ТНР (ОТ-ПЦР)	60,0	1,0	1,0	1,0	1,0	6,0
Всего	61,7	29,0	23,0	13,0	10,0	6,0

Применялся дискриминантный анализ, продемонстрировавший высокие показатели точности распределения образцов опухолевой ткани к заданным ранее подгруппам (суммарный процент классификаций 93,8). Наиболее высокие показатели отмечались для групп 2 и 3 (95 и 100 % соответственно); меньшие – в подгруппе 4 (81 %) (табл. 4).

При этом наиболее значимыми генами в распределении на подтипы рака молочной железы

являлись гены, отвечающие за контроль пролиферации – *STK15*, *MYC*, *MYBL2*; контроль апоптоза – *BIRC5*, *BCL2*, *TERT*; дифференцировку/рецепторный статус: *ESRP1*, *PGR*, *HER2*, *GBR7*, *MGB1*, *MMP11* (табл. 5). Обращает на себя внимание тот факт, что маркер клеточной пролиферации *Ki67*, играющий одну из ключевых ролей в типировании люминальных подтипов рака молочной железы, не вносит значимого вклада в дифферен-

цирующую модель, что свидетельствует о том, что его использование для разделения подтипов нецелесообразно.

На основании проведенных исследований проводился сравнительный анализ результатов распределения рака молочной железы на подтипы, определяемые методами ИГХ и ОТ-ПЦР, по результатам которого суммарный процент совпадений составил 61,7 %. При этом большие показатели соответствия отмечались в подгруппе с HER2-позитивным раком молочной железы – 88,9 %, что, вероятно, обусловлено проведением дополнительных методов диагностики (методы гибридизации *in situ*) в случаях сомнительной экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (2+) (табл. 6).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З., Тюляндин С.А. Изменения в нео- и адьювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. Практическая онкология. 2017; 18 (3): 256–264. [Stenina M.B., Frolova M.A., Kupchan D.Z., Tyulyandin S.A. Changes in neo- and adjuvant treatment of breast cancer in last 5 years. Practical oncology. 2017; 18 (3): 256–264. (in Russian)]. doi: 10.31917/1803256.
2. Брагина О.Д., Слонимская Е.М., Завьялова М.В., Телегина Н.С., Перельмутер В.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2014; 3: 5–10. [Bragina O.D., Slonimskaya E.M., Zavyalova M.V., Telegina N.S., Perelmuter V.M., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V. The predictive value of a number of molecular parameters in patients with basal-like triple-negative breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; 3: 5–10. (in Russian)].
3. Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdynitseva N., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmuter V. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. Medical Oncology. 2014; 31(9): 1–12. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.
4. Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Kaigorodova E., Perelmuter V., Telegina N., Denisov E., Bragina O., Slonimskaya E., Choyznov O. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. Experimental Oncology. 2016; 38 (2): 122–127. doi: 10.31768/2312-8852.
5. Van Hellemond I.E.G., Geurts S.M.E., Tjan-Heijnen V.C.G. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. Current Treatment Options in Oncology. 2018; 19 (5): 1–18. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1.
6. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан П.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (2): 101–106. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies. Siberian journal of oncology. The predictive value of a number of molecular parameters in patients with basal-like triple-negative breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15 (2): 101–106. (in Russian)].
7. Untch M., Huober J., Jackisch C., Schneeweiss A., Brucker S.Y., Dall P., Denkert C., Fasching P.A., Fehm T., Gerber B., Janni W., Kühn T., Lüftner D., Möbus V., Müller V., Rody A., Sinn P., Thill M., Thomssen C., Harbeck N., Liedtke C. Initial Treatment of Patients with Primary Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Spectrum of Opinion of German Specialists at the 15th International St. Gallen Breast Cancer Conference (Vienna 2017). Geburtshilfe Und Frauenheilkunde. 2017; 77(6): 633–644. doi: 10.1055/s-0043-111601.
8. Cianfrocca M., Gradishar W. New Molecular Classifications of Breast Cancer. CA Cancer J Clin. 2009; 59(5): 303–313. doi: 10.3322/caac.20029.
9. Yorbeyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S. Comparative Evaluation of Radioiodine and Technetium-Labeled DARPIn 9 29 for Radionuclide Molecular Imaging of HER2 Expression in Malignant Tumors. Contrast Media & Molecular Imaging. 2018. 2018. 6930425. doi: 10.1155/2018/6930425.
10. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Panel Members. Panel

Закключение

Проведенное исследование продемонстрировало возможности типирования рака молочной железы с использованием отечественной мультигенной панели с выделением наиболее важных генов, участвующих в данном распределении. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости совокупного учета молекулярно-генетических параметров, определяемых методами ИГХ и ОТ-ПЦР, для оценки опухолевой ткани, что, несомненно, повысит информативность диагностического процесса и создаст оптимальные условия для планирования системного лечения.

Members. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol. 2015; 26 (8):1533–46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.

11. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.

12. Rossi L., McCartney A., De Santo I., Risi E., Moretti E., Malorni L., Biganzoli L., Di Leo A. The optimal duration of adjuvant endocrine therapy in early luminal breast cancer: A concise review. Cancer Treat Rev. 2019; 24: 29–34. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.01.007.

13. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J., Slaets L., Viale G., Delaloge S., Pierga J.Y., Brain E., Causeret S., DeLorenzi M., Glas A.M., Goulinopoulos V., Goulioti T., Knox S., Matos E., Meulemans B., Neijenhuis P.A., Nitz U., Passalacqua R., Ravdin P., Rubio I.T., Saghatelyan M., Smilde T.J., Sotiriou C., Stork L., Straehle C., Thomas G., Thompson A.M., van der Hoven J.M., Vuylsteke P., Bernardis R., Tryfonidis K., Rutgers E., Piccart M. 70 gene signature as an aid to treatment decisions in early stage breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375(8): 717–729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.

14. Hequet D., Callens C., Gentien D., Albaud B., Mouret-Reynier M.A., Dubot C., Cottu P., Huchon C., Zilberman S., Bersneff H., Foa C., Salmon R., Roulot A., Lerebours F., Saloman A., Ghali N., Morel P., Li Q., Cayre A., Guinebretière J.M., Hornberger J., Penault-Llorca F., Rouzier R. Prospective, multicenter French study evaluating the clinical impact of the Breast Cancer Intrinsic Subtype-Prosigna® Test in the management of early-stage breast cancers. PLoS One. 2017; 12 (10): 0185753. doi: 10.1371/journal.pone.0185753.

15. Otsuji K., Sasaki T., Tanaka A., Kunita A., Ikemura M., Matsusaka K., Tada K., Fukayama M., Seto Y. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2017; 162 (1): 11–18. doi: 10.1007/s10549-016-4092-5.

16. Minegishi Y., Uchiyama K., Sakurai K., Ibe S., Kanda H., Nihonyanagi S., Nakamura M., Ikeda S., Takaso M. Clinical usefulness of multiplex PCR-lateral flow for the diagnosis of orthopedic-related infections. Mod Rheumatol. 2018; 5: 1–7. doi: 10.1080/14397595.2018.1514690.

17. Боженко В.К., Кудинова Е.А. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012; 12 (4): 23. [Bozhenko V.K., Kudinova E.A. Analysis of gene expression of proliferation and apoptosis depending on the status of steroid hormone receptors in breast cancer. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2012; 12 (4): 23. (in Russian)].

18. Дергунова Ю.А., Кометова В.В., Боженко В.К., Варданыан С.Г., Кулинич Т.М., Родионов В.В., Кудинова Е.А. Сравнение иммуногистохимического и ПЦР метода определения уровня экспрессии Ki67 в ткани рака молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2018; 18 (3): 52–68. [Dergunova Y.A., Kometova V.V., Bozhenko V.K., Vardanyan S.G., Kulnich T.M., Rodionov V.V., Kudinova E.A. Comparison of the immunohistochemical and PCR methods for determining the level of Ki67 expression in breast cancer tissue. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2018; 18 (3): 52–68. (in Russian)].

Поступила/Received 4.04.19

Принята в печать/Accepted 21.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боженко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8351-8152.

Троценко Иван Дмитриевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и рентгенорадиологии, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия).

Кудинова Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dockudinova@mail.ru.

Варданын Сергей Гаспарович, аспирант, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). Bimmer007@list.ru.

Захаренко Маргарита Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточной терапии в онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Солодкий Владимир Алексеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Макарова Мария Владимировна, аспирант, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir K. Bozhenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of molecular biology and experimental therapy of tumors, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8351-8152.

Ivan D. Trocenko, MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology and X-ray Radiology, RUDN University (Moscow, Russia).

Elena A. Kudinova, MD, DSc, Head of clinical diagnostic laboratory, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Sergei G. Vardanyan, Post-graduate Student, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: Bimmer007@list.ru.

Margarita V. Zaharenko, Junior Researcher of Laboratory of Immunology, Oncocytology and Cell Therapy, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Vladimir A. Solodky, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Maria V. Makarova, Post-graduate Student, RUDN University (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.