

## СОПОСТАВЛЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ КИ-67 И ЦИКЛИНА D1 В ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМ АНДРОГЕНОВЫМ СТАТУСОМ

Ващенко Л.Н.<sup>1</sup>, Карнаухов Н.С.<sup>1</sup>, Гудцкова Т.Н.<sup>1</sup>, Кварчия М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Целью исследования являлось сравнительное изучение уровней экспрессии Ки-67 и Циклина D1 в подтипах тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) с различным андрогеновым статусом. Исследован операционный материал от 60 пациенток клинической группы 2А, клинической стадии T1-2N0M0, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ с 2012 по 2015 г. Во всех случаях операция являлась первым этапом лечения. Для иммуногистохимического исследования были использованы антитела к рецепторам эстрогена, прогестерона, андрогена, цитокератинам 5/6, Ки-67, Циклину D1, белкам HER2/neu и EGFR. Установлено, что в ТН РМЖ с признаками базального эпителия отмечался достоверно более высокий уровень экспрессии Ки-67 по сравнению с остальными ТН РМЖ, однако уровень экспрессии Циклина D1 был не однозначен. В части ТН РМЖ наблюдалась сверхэкспрессия Циклина D1, не имевшая корреляционной связи с уровнем экспрессии Ки-67. Высокий уровень Циклина D1 в базальноподобном ТН РМЖ встречался реже, чем в ТН РМЖ без признаков базального эпителия, однако его среднее значение было достоверно выше. Уровень Ки-67 достоверно не отличался в ТН РМЖ с различным андрогеновым статусом. Гиперэкспрессия Циклина D1 чаще наблюдалась среди андроген-положительных ТН РМЖ, причем ее среднее значение было достоверно выше по сравнению с андроген-отрицательными.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ), базальноподобный тройной негативный рак молочной железы, Ки-67, Циклин D1, рецепторы андрогена.

## COMPARISON OF THE LEVEL OF EXPRESSION OF MARKERS OF PROLIFERATION KI-67 AND CYCLINE D1 IN THE TRIPL NEGATIVE BREAST CANCER WITH A DIFFERENT ANDROGEN STATUS

Vashchenko L.N.<sup>1</sup>, Karnaukhov N.S.<sup>1</sup>, Gudtskova T.N.<sup>1</sup>, Kvarchiya M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Purpose of the study was to compare the expression levels of Ki-67 and Cyclin D1 in the subtypes of triple negative breast cancer (TNBC) with different androgen status. The surgical material from 60 patients of clinical group 2A, clinical stage T1-2N0M0, who were on treatment at the «Rostov Research Institute of Oncology» from 2012 to 2015, was examined. In all cases, the operation was the first stage of treatment. For the immunohistochemical study, antibodies to estrogen, progesterone, androgen receptors, cytokeratins 5/6, Ki-67, Cyclin D1, HER2 / neu and EGFR were used. It was found that in TNBC with signs of basal epithelium, a significantly higher level of Ki-67 expression was observed compared with the rest of TNBC wave, but the level of Cyclin D1 expression was not unambiguous. In the part of TNBC, overexpression of Cyclin D1 was observed, which did not have a correlation with the expression level of Ki-67. A high level of Cyclin D1 in the basal-like TNBC of breast cancer was less common than in breast cancer without signs of basal epithelium, but its mean value was significantly higher. The level of Ki-67 was not significantly different in TNBC with different androgen status. Hyperexpression of Cyclin D1 was more often observed among androgen-positive TNBC, and its mean value was significantly higher in comparison with androgen-negative.

Keywords: triple negative breast cancer (TNBC), basal-like triple negative breast cancer, Ki-67, Cyclin D1, androgen receptors.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкопатологии у женщин во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн случаев данной патологии, влекущей за собой летальный исход более чем 520 тыс. заболевших пациенток [1].

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) составляет от 10 до 20% всех опухолей молочной железы, это агрессивные опухоли, быстро дающие отдаленные метастазы, для них характерен плохой прогноз [2].

Успехи лечения и прогноза РМЖ напрямую зависят от правильной и своевременной морфологической, иммуногистохимической, молекулярно-генетической диагностики данного заболевания [3; 4].

Ввиду отсутствия в клетках ТН РМЖ всех трех стандартных мишеней таргетной терапии (эстрогеновых рецепторов (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и HER2/neu-рецепторов), на сегодняшний день не существует специализированного лечения для этих опухолей, кроме терапии химиопрепаратами, действующими на все делящиеся клетки [2; 5].

За последние годы опубликовано множество работ, авторы которых доказывают, что ТН РМЖ является гетерогенным типом, в который входит от 3 до 5 подтипов. Однако критерии выделения этих подтипов крайне противоречивы [3; 4; 6].

Наиболее часто выделяемым подтипом является базальноподобный ТН РМЖ, составляющий около 70% ТН РМЖ. В многочисленных работах предлагаются различные маркеры для выявления этого подтипа РМЖ: EGFR, высокомолекулярные базальные цитокератины (CK5/6, CK14, CK17), c-KIT, NGFR, белки p63, ламинин, остеонектин, виментин и ряд других [3; 6-8]. Однако единый диагностический стандарт пока не разработан.

Высказываются предположения о возможных различиях в тактике лечения подтипов ТН РМЖ. Весьма актуальным является поиск потенциальных мишеней для таргетной терапии подтипов ТН РМЖ путем определения значимых биологических маркеров и перехода к действительно персонализированному лечению этой категории больных и, соответственно, улучшения его результатов [5-8].

Последние годы у исследователей вызывает интерес факт сохранности андрогеновых рецепторов (АР) в РМЖ отрицательных по ЭР и ПР. Обнаружено, что в ТН РМЖ также могут сохраняться АР, однако данные о доле таких опухолей сильно варьируют – от 10 до 43%, также нет однозначного мнения о прогностической значимости этого маркера [9; 10].

Ki-67 – это ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией и экспрессируется в фазах митотического цикла S, G1, G2, и M, кроме G0. В образцах нормальной ткани молочной железы он также экспрессируется, но на низком уровне (менее 3% клеток). Уровень экспрессии Ki-67 во многом определяет тактику адъювантного лечения больных РМЖ. Для ТН РМЖ характерна гиперэкспрессия маркера пролиферации Ki-67.

Особый интерес представляют биомаркеры, которые участвуют в регуляции клеточного деления. В частности, циклины, ассоциированные с ними циклин-зависимые

киназы и циклин-зависимые ингибиторы киназ играют важнейшую роль в развитии клеточного цикла. Наиболее актуальным биомаркером является регулятор клеточного цикла – Циклин D1. Повышенная продукция Циклина D1 способствует инициации клеточного деления. Данные об уровне экспрессии Циклина D1 и его прогностическом значении в РМЖ и других опухолях немногочисленны и противоречивы [11-13].

**Цель исследования:** изучить уровни экспрессии Ki-67 и Циклина D1 в базальноподобном и небазальноподобном ТН РМЖ, в том числе при наличии и отсутствии АР в опухоли.

**Материал и методы.** Материалом для настоящего исследования послужил операционный материал от 60 пациенток с ТН РМЖ, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ с 2012 по 2015 г. Пациентки относились к клинической группе 2А, T1-2N0M0 (по результатам маммографии, УЗИ молочных желез и СКРТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза). Во всех случаях операция являлась первым этапом лечения. Возраст пациенток колебался от 29 лет до 71 года. Т.к. возраст 40 больных (66,7%) приходился на промежуток от 41 до 60 лет, то средний возраст в группе составил 51,3±3,5 года.

На основании стандартного иммуногистохимического (ИГХ) исследования у всех пациенток был выявлен ТН РМЖ (ER-/PR-/Her2-негативный), и определен уровень Ki-67. Дополнительно определили экспрессию АР и Циклина D1.

Для ИГХ-исследования с парафиновых блоков операционного материала готовили срезы толщиной 3-4 мк и проводили окрашивание в иммуногистостейнере BenchMark ULTRA. В таблице 1 представлена информация об использованных антителах.

Таблица 1

Характеристика использованных антител

№ п/п	Антитело	Клон	Производитель	Разведение	Демаскировка
1.	ER	SP1	Thermo Scientific	1:300	Трис буфер PH=8,0-8,5
2.	PR	SP2	Cell Marque	1:200	Цитратный PH=6
3.	AP	AR441	Dako	1:200	Трис PH=8,0-8,5
4.	Ki-67	SP6	Spring Bio	1:200	Трис PH=8,0-8,5
5.	HER2/neu	4B5	Roche	RTU	Трис PH=8,0-8,5
6.	Циклин D1	EP12	Dako	1:200	Трис PH=8,0-8,5
7.	CK 5/6	D5/6BH	Dako	1:200	Трис PH=8,0-8,5
8.	EGFR	(E30)	Dako	1:50	Proteinase I

Для характеристики экспрессии Ki-67, AP и Циклина D1 вычисляли долю клеток с окрашенными ядрами в процентах от общего количества опухолевых клеток. Андроген-положительными (AP+) считали опухоли с экспрессией  $\geq 10\%$  клеток опухоли, соответственно андроген-отрицательными (AP-) с экспрессией  $< 10\%$  клеток.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические методы статистики для показателей вариационного ряда: средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), медиана (Me), коэффициент вариации (C.V.). Достоверность разницы между двумя средними определяли по значению t-критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона (r).

**Результаты и обсуждение.** На основании результатов ИГХ-исследования с антителами к CK5/6 и EGFR все ТН РМЖ распределились следующим образом: базальные характеристики были выявлены в 37 (61,7%) случаях (БП ТН РМЖ) и отсутствовали в 23 (38,3%), последние мы отнесли к НК ТН РМЖ (табл. 2).

Таблица 2

Уровень экспрессии Ki-67 и Циклина D1 в ТН РМЖ

Группа ТН РМЖ абс. (%)	Уровень экспрессии ИГХ-маркера (M $\pm$ m, %)		Коэфф. корреляции (r)
	Ki-67	Циклин D1	
Всего: n=60 (100%)	76,4 $\pm$ 2,2 Me=80 C.V.=20,4	35,4 $\pm$ 5,1 Me=20 C.V.=99,5	0,12
Базальноподобный (БП) n=37 (61,7%)	81,9 $\pm$ 3,1 ● Me=85 C.V.=18,1	38,1 $\pm$ 8,1 Me=22,5 C.V.=102,5	0,084
Неклассифицированный (НК) n=23 (38,3%)	70,8 $\pm$ 3,1 ● Me=75 C.V.=21,1	32,8 $\pm$ 6,5 Me=20 C.V.=99,2	0,117

Примечания: C.V. – коэффициент вариации, Me – медиана. Разница между показателями, обозначенными символом ● – достоверна (P $\leq$ 0,05).

В целом в ТН РМЖ уровень Ki-67 составил 76,4 $\pm$ 2,2% (Me=80, C.V.=20,4). Средний уровень Ki-67 в БП ТН РМЖ был достоверно выше, чем в НК ТН РМЖ – 81,9 $\pm$ 3,1% и 70,8 $\pm$ 3,1% соответственно (P $<$ 0,05). В обеих группах разброс данных по этому показателю был незначительный, на что указывали коэффициенты вариации менее 30 (табл. 2).

Среднее значение уровня экспрессии Циклина D1 в ТН РМЖ составило 35,4 $\pm$ 5,1. Разница средних показателей экспрессии Циклина D1 в БП ТН РМЖ и НК ТН РМЖ (38,1 $\pm$ 8,1 и 32,8 $\pm$ 6,5% соответственно) была не достоверна, также были близки значения медианы (22,5 и 20 соответственно) (табл. 2). Проведенный корреляционный анализ

зависимости между уровнями экспрессии Ki-67 и Циклина D1 показал, что коэффициент корреляции имеет значения, близкие к нулю, что указывает на статистически не значимую зависимость этих количественных показателей (табл. 2).

Обращал на себя внимание высокий коэффициент вариации как в целом, так и в обеих группах ТН РМЖ – около 100, что свидетельствовало о большой вариабельности значений уровня экспрессии Циклина (табл. 2). И действительно, в изучаемых ТН РМЖ уровень экспрессии Циклина D1 колебался от 1% до практически 100% окрашенных ядер. Поэтому мы разделили каждую группу еще на 2 подгруппы: с высоким показателем экспрессии Циклина D1 и низким. За пороговое значение Циклина D1 мы приняли 30%, т.к. ранее встречали в работах других авторов подобную градацию [10]. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Экспрессия маркеров клеточного цикла в подгруппах ТН РМЖ с высоким и низким уровнем Циклина D1

Группа ТН РМЖ абс. (%)		Подгруппа ТН РМЖ по уровню Циклина D1 абс. (%)	Уровень экспрессии ИГХ-маркера (M±m, %)	
			Циклин D1	Ki-67
Всего: 60 (100)	Базальноподобный 37 (61,7)	высокий 12 (32,4)	<b>89,9 ±4,7▲</b> Me=92 C.V.=13,8	<b>83,3 ±4,7●</b> Me=85 C.V.=18,2
		низкий 25 (67,6)	<b>12,2 ±2,8</b> Me=10 C.V.=89,3	<b>81,3 ±3,9</b> Me=85 C.V.=18,6
		Всего: 37 (100)		
	Неклассифицированный 23 (38,3)	высокий 10 (43,5)	<b>66,5 ±6,6▲</b> Me=70 C.V.=29,9	<b>70,1±3,6●</b> Me=70 C.V.=21,1
		низкий 13 (56,5)	<b>8,6 ±2,7</b> Me=5 C.V.=110,5	<b>75 ±4,1</b> Me=80 C.V.=19,7
		Всего: 23 (100)		

Примечания: C.V. – коэффициент вариации, Me – медиана. Разница показателей, помеченных одинаковыми символами (▲ или ●), достоверна (P<0,05).

Высокий уровень Циклина D1 в обеих группах встречался реже, чем низкий: в БП ТН РМЖ он наблюдался в 32,4% наблюдений, в НК ТН РМЖ в 43,5%. Средний уровень экспрессии этого маркера был достоверно выше (P≤0,05) в БП ТН РМЖ – 89,9±4,7%, против 66,5±6,6% в НК ТН РМЖ (медиана – 92% и 70% соответственно) (табл. 3). Коэффициенты вариации в обоих случаях были меньше 30, что указывало на однородность исследуемых рядов данных.

Экспрессия Ki-67 в БП ТН РМЖ с высоким уровнем Циклина D1 составила в среднем  $83,3 \pm 4,7\%$ , в НК ТН РМЖ –  $70,1 \pm 3,6\%$ , медиана 85 и 70% соответственно, разница показателей являлась достоверной ( $P < 0,05$ ). Низкий показатель коэффициента вариации ( $< 30$ ) также позволил сделать заключение об относительной однородности данных (табл. 3).

Низкий уровень Циклина D1 составил в среднем в БП ТН РМЖ –  $12,2 \pm 2,8\%$ , а в НК ТН РМЖ –  $8,6 \pm 2,7\%$ . Разница показателей не являлась достоверной в силу большой вариабельности данных в обеих подгруппах (коэффициент вариации 89,3 и 110,5 соответственно). Средний уровень экспрессии Ki-67 между подгруппами с низким уровнем Циклина D1 также не имел статистически достоверного различия и составил в БП ТН РМЖ –  $81,3 \pm 3,9\%$ , а в НК ТН РМЖ –  $75 \pm 4,1\%$  ( $p > 0,05$ ).

Т.о., высокая экспрессия Циклина D1 в БП ТН РМЖ встречалась несколько реже, но ее средний уровень был достоверно на 23,4% выше, чем в ТН РМЖ без признаков базального эпителия ( $p < 0,05$ ).

В таблице 4 представлены результаты определения АР в изучаемых ТН РМЖ.

Таблица 4

Экспрессия Ki-67 и Циклина D1 в ТН РМЖ с различным андрогеновым статусом

АР-статус опухоли абс. (%)		Группа ТН РМЖ абс. (%)		Уровень экспрессии ИГХ-маркера (M±m, %)	
		БП	НК	Ki-67	Циклин D1
Всего: 60 (100)	АР+ n=11 (18,3)	7 (63,6)	4 (36,4)	$68,9 \pm 6,4$ Me=70 C.V.=26,1	$51,8 \pm 13,7$ Me=30 C.V.=74,8
		11 (100)			
	АР- n=49 (81,7)	30 (61,3)	19 (38,7)	$76 \pm 2,7$ Me=80 C.V.= 22.5	$31,6 \pm 5,1$ Me=20 C.V.=101.6
		49 (100)			

Примечания: Me – медиана, C.V. – коэффициент вариации.

АР+ опухоли наблюдались в 11 случаях (18,3%), средний показатель экспрессии АР составил  $51,6 \pm 3,4\%$ , Me=71,9%. Можно отметить, что в 5 опухолях экспрессия составила 10-30%, в остальных 6 – от 80-95%. Т.е. при наличии в опухоли экспрессии АР она была либо низкой, либо высокой, средних показателей в диапазоне  $> 30\%$ , но  $< 80\%$  не наблюдалось. Соответственно АР- статус был установлен в 49 опухолях (81,7%). Долевое соотношение ТН РМЖ с признаками базального эпителия и без таковых было практически одинаковым как в АР+, так и в АР- опухолях (табл. 4).

Экспрессия Ki-67 в среднем составила в АР+ опухолях  $68,9 \pm 6,4\%$  (Me=70), в АР- –  $76 \pm 2,7\%$  (Me=80), различие этих показателей не было статистически достоверно ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

При кажущейся разнице экспрессии Циклина D1 в AP+ опухолях, по сравнению с AP- (51,8±13,7% и 31,6±5,1% соответственно), она также не была статистически достоверной (p>0,05). Высокий коэффициент вариации уровня Циклина D1, независимо от наличия или отсутствия AP в опухолях, указывал на крайнюю неоднородность этого показателя (AP+ – C.V.=74,8; AP- – C.V.=101,6) (табл. 4). В связи с этим также разделили ТН РМЖ с различным андрогеновым статусом на подгруппы с гиперэкспрессией Циклина D1 и его низким уровнем, данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Экспрессия маркеров клеточного цикла в ТН РМЖ с различным андрогеновым статусом в подгруппах с высоким и низким уровнем Циклина D1

AP-статус абс. (%)		Подгруппа ТН РМЖ по уровню Циклина D1 абс. (%)	Уровень экспрессии ИГХ-маркера (M±m, %)	
			Циклин D1	Ki-67
Всего: 60 (100)	AP+ n=11 (18,3)	высокий 5 (45,5)	<b>91,3 ±4,3▲</b> Me=90 C.V.=8,2	<b>71,3 ±4,9</b> Me=72,5 C.V.=12
		низкий 6 (54,5)	<b>20,2 ±6,2</b> Me=25 C.V.=61,2	<b>66 ±11,7</b> Me=70 C.V.=35,3
	Всего: 11 (100)			
	AP- n=49 (81,7)	высокий 17 (34,7)	<b>72,8 ±5,87▲</b> Me=70 C.V.=29,9	<b>73,3±5,1</b> Me=75 C.V.=25,3
		низкий 32 (65,3)	<b>9,4 ±1,9</b> Me=5 C.V.=102,4	<b>79,04 ±3</b> Me=80 C.V.=18,4
Всего: 49 (100)				

Примечания: C.V. – коэффициент вариации, Me – медиана. Разница показателей, помеченных символом ▲ – достоверна (P<0,05).

В AP+ ТН РМЖ примерно с равной частотой наблюдались высокий и низкий уровни экспрессии Циклина D1 (45,5% и 54,5% соответственно). Уровень Ki-67 в этих подгруппах достоверно не отличался. В AP- ТН РМЖ доля опухолей с высокой экспрессией Циклина D1 была почти в 2 раза меньше, чем опухолей с низкой экспрессией (34,7% против 65,3%).

В среднем в AP+ ТН РМЖ гиперэкспрессия Циклина D1 была достоверно выше, чем таковая в AP- ТН РМЖ, 91,3% и 72,8% соответственно, P<0,05 (табл. 5). Уровень Ki-67 достоверно не отличался ни в ТН РМЖ с различным андрогеновым статусом, ни в их подгруппах с высокой или низкой экспрессией Циклина D1.

Таким образом, в части ТН РМЖ как с признаками базального эпителия, так и в случае их отсутствия была выявлена гиперэкспрессия Циклина D1. Гиперэкспрессия Циклина D1 зарегистрирована в различных опухолях, и большинство авторов исследований

делают вывод, что ее роль в онкогенезе негативна. Повышенная экспрессия Циклина D1 в доброкачественных опухолях, может предшествовать их озлокачествлению, а также ассоциирована со снижением общей выживаемости онкобольных [10; 12]. На примере немелкоклеточного рака легкого установлено, что гиперэкспрессия Циклина D1 происходит за счет амплификации или гиперэкспрессии гена PRAД1, кодирующего Циклин D1, а повышенная продукция Циклина D1 способствует инициации клеточного деления [14]. Выявлена роль Циклина D1 в индукции клеточной миграции и инвазии, усилении ангиогенеза [15]. Имеются экспериментальные данные о том, что гиперэкспрессия Циклина D1 повышает индуцированный облучением апоптоз и радиочувствительность линии клеток опухоли молочной железы [13].

Несмотря на то что в рамках проведенного исследования количество AP+ ТН РМЖ было небольшим, удалось выявить некоторые тенденции. Андрогеновый статус не влиял на уровень пролиферативной активности в ТН РМЖ, а гиперэкспрессия Циклина D1 наблюдалась в части опухолей как AP+, так и AP-. Уровень высокой экспрессии Циклина D1 в AP+ ТН РМЖ был в среднем достоверно выше, чем в AP-. Также среди AP+ ТН РМЖ большая доля опухолей имела гиперэкспрессию Циклина D1. Имеются исследования, в которых показано, что женщины с Циклин D1-негативным, ЭР+ РМЖ имеют лучший прогноз при лечении [10]. Возможно, что применение гормональной терапии в отношении андрогена будет иметь ту же закономерность для AP+ ТН РМЖ.

### **Заключение**

В БП ТН РМЖ наблюдался достоверно более высокий уровень экспрессии общего маркера пролиферации Ki-67 по сравнению с ТН РМЖ, не имевшими признаков базального эпителия.

Различие средних значений Циклина D1 этих групп не достоверно. Уровень Циклина D1 в обеих группах очень вариабелен и корреляционно не связан с экспрессией Ki-67.

Разделение изучаемых групп ТН РМЖ на подгруппы с высоким и низким уровнем экспрессии Циклина D1 позволило установить, что в части ТН РМЖ наблюдалась гиперэкспрессия Циклина D1, являющегося маркером такого важного звена митотического цикла, как S-фаза. Высокий уровень Циклина D1 в БП ТН РМЖ наблюдался реже, чем в небазальноподобных ТН РМЖ, однако его среднее значение в первом случае достоверно выше. При низком же уровне экспрессии Циклина D1 достоверных различий между группами не наблюдалось по причине значительного разброса данных.

При гиперэкспрессии Циклина D1 в опухолях сохранялся достоверно более высокий уровень Ki-67 в БП ТН РМЖ по сравнению с НК ТН РМЖ; при низком же уровне Циклина D1 достоверность различий отсутствовала.



Доля опухолей с высокой экспрессией Циклина D1 была несколько больше среди AP+ ТН РМЖ, причем ее среднее значение было достоверно выше по сравнению с AP-опухолями.

### Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ. 2015. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. / Informatsionnyi biulleten' VOZ. 2015. [in Russian].
2. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – № 11 (4). – С. 247-52.
3. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. - 2000. - Vol. 406. - P. 747-752.
4. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М. и др. Путь к персонафицированной тактике лечения больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. - № 5. - С. 719-723.
5. Andre F., Zielinski C. Optimal strategies for metastatic triple negative breast cancer with currently approved agents // Ann. Oncol. – 2013. - Vol. 24 (4). - P. 46-51.
6. Тодоров С.С., Босенко Е.С., Кучкина Л.П. и др. Биологическая гетерогенность тройного негативного рака молочной железы // Евразийский онкологический журнал: мат. IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, 15-17 июня, 2016 г.). – 2016. – Т. 4. - № 2. - С. 469.
7. Храмцов А.И. Определение базовых прогностических маркеров рака молочной железы с использованием технологии тканевых матриц: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 123 с.
8. Нефедова Н.А., Данилова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика подтипов тройного негативного рака молочной железы // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-5. – С. 881-885.
9. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А. и др. Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26392> (дата обращения: 07.03.2018).
10. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В., Янченко В.В. Определение андрогеновых рецепторов в клетках тройного негативного рака молочной железы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. - С. 32-36 (Белоруссия).
11. Скворцов В.А., Манихас Г.М. Циклин D1 и его прогностическая значимость в

планировании эндокринной терапии у женщин постменопаузального возраста при раке молочной железы // Врач-аспирант. – 2012. – № 1.3 (50). - С. 401-407.

12. Басинский В.А., Савицкий С.Э., Шульга А.В. Прогностическое значение уровня экспрессии циклинов В1 и Д1 при раке яичников // Проблемы здоровья и экологии. - 2009. - С. 57-61.

13. José M. Coco Martin J.M., Balkenende A., Verschoor T. et al. Cyclin D1 overexpression enhances radiation-induced apoptosis and radiosensitivity in a breast tumor cell line // Cancer Res., 1999. – Vol. 59. - № 5. – P. 1134-1140.

14. Тюляндин С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого // Новое в терапии рака легкого (терапия рака легкого начала XXI века) / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2003 [Электронный ресурс]. – URL: <https://medi.ru/info/11123/> (дата обращения: 07.03.2018).

15. Pestell R.G. New roles of Cyclin D1 // Am. J. Pathol. - 2013. - Vol. 183 (1). - P. 3-9.