

## Диагностика предопухолевых заболеваний молочной железы

Д. И. Кебало\*<sup>1</sup>, Н. П. Мирошникова<sup>1</sup>, О. П. Шершнева<sup>1</sup>, С. Н. Пашенко<sup>2</sup>, Э. Д. Званцева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Коммерческий реабилитационно-диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина, <sup>2</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», <sup>3</sup>Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи;  
E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

### Ключевые слова:

молочная железа, онкомаркеры, иммуноцитохимия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 344-349

### \*E-mail:

komrec.zp@ukr.net

**Цель работы** – определить оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

**Материалы и методы.** Изучены результаты исследования иммуноцитохимическим методом в биопсийном материале экспрессии онкомаркеров пролиферации (Ki-67), раково-эмбрионального антигена (РЭА), металлопротеиназы (ММП-9) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у 108 пациентов с доброкачественными заболеваниями молочной железы и 49 больных раком молочной железы.

**Результаты.** Установлено, что по мере нарастания пролиферативных процессов возрастало количество больных с проявлением экспрессии Ki-67 до 28,0 %, РЭА до 44,0 %, VEGF до 80,0 %, а ММП-9 уменьшался с 75,0 % до 36,4 %. Среди больных раком молочной железы экспрессия клеток Ki-67 отмечена у 36,8 %, ММП-9 – у 20,7 %, РЭА – у 36,4 %, VEGF – у 48,3 %. Результаты свидетельствуют о наличии у доброкачественных образований неопластического потенциала и повышении его с увеличением пролиферативных свойств.

**Выводы.** Описанный метод исследования может быть использован для определения злокачественного потенциала в доброкачественных образованиях молочной железы и при выборе метода лечения.

### Ключові слова:

молочна залоза, маркери, імуноцитохімія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 344-349

## Діагностика передпухлинних захворювань молочної залози

Д. І. Кебало, Н. П. Мірошникова, С. М. Пашенко, О. П. Шершньова, Е. Д. Званцева

**Мета роботи** – визначити оптимальні маркери для уточнення ступеня проліферації в доброякісних утвореннях молочної залози, що можна використовувати під час планування оперативного лікування.

**Матеріали та методи.** Вивчили результати дослідження імуноцитохімічним методом у біопсійному матеріалі експресії онкомаркерів проліферації (Ki-67), раково-ембріонального антигена (РЕА), металопроїєнази (ММП-9) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) у 108 пацієнтів із доброякісними захворюваннями молочної залози та 49 хворих на рак молочної залози.

**Результати.** Встановили, що разом із наростанням проліферативних процесів збільшувалася кількість хворих з проявом експресії Ki-67 до 28,0 %, РЕА до 44,0 %, VEGF до 80,0 %, а ММП-9 зменшувалася з 75,0 % до 36,4 %. Серед хворих на рак молочної залози експресію клітин Ki-67 спостерігали у 36,8 %, ММП-9 – у 20,7 %, РЕА – у 36,4 %, VEGF – у 48,3 %. Результати свідчать про наявність у доброякісних утвореннях неопластичного потенціалу та його підвищення зі збільшенням проліферативних властивостей.

**Висновки.** Метод дослідження, який описали, можна використовувати для визначення злоякісного потенціалу в доброякісних утвореннях молочної залози і під час вибору методу лікування.

### Key words:

mammary gland, biochemical tumor markers, immunocytochemistry.

Zaporozhye medical journal. 2020; 22 (3), 344-349

## Diagnosis of precancerous lesions of the breast

D. I. Kebalo, N. P. Miroshnykova, O. P. Shershniyova, S. M. Pashchenko, E. D. Zvantseva

**The purpose** of this work is to determine the optimal markers for clarifying the degree of proliferative activity in benign breast lesions, which can be used in surgical treatment planning.

**Materials and methods.** The immunocytochemical results of tumor proliferation marker (Ki-67), cancer-embryonic antigen (CEA), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression were studied in biopsy samples collected from 108 patients with benign breast lesions and 49 patients with breast cancer.

**Results.** It was found that the proliferative processes rising was accompanied by an increase in the number of patients with expression of Ki-67 to 28.0 %, CEA to 44.0 %, VEGF to 80.0 %, and a decrease in the number of patients with MMP-9 expression from 75.0 % to 36.4 %. Among patients with breast cancer, cells expressing Ki-67 were observed in 36.8 %, MMP-9 in 20.7 %, CEA in 36.4 %, VEGF in 48.3 %. The results indicate the presence of a neoplastic potential in benign lesions and its enhancement with an increase in proliferative properties.

**Conclusions.** This diagnostic method can be used to determine the malignant potential in benign breast lesions and for therapeutic decision making.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся злокачественное заболевание у женского населения [7].

По данным канцер-реестра Украины, рак молочной железы занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Ежегодно в Украине реги-

стрируют около 156 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, 19,6 % случаев у женского населения занимает рак молочной железы. Каждый год в Украине от этого заболевания умирает около 8 000 женщин, 26,5 % – женщины репродуктивного возраста. В запущенном состоянии за помощью обращаются 21,7 % женщин, больных РМЖ, и 11,5 % из них умирают в течение года. Отмечено, что у молодой возрастной группы женского населения Украины (20–24 года) за последние 20 лет (с 1999 по 2017 год) отмечен рост рака молочной железы в 2 раза. Средняя продолжительность жизни после специального лечения с I и II стадией у 85 % составляет более лет 10 лет, а при лечении ранних форм 92–98 % живут 20 и более лет [4,6].

Ранняя диагностика рака молочной железы с применением таких методов исследования как УЗИ, МРТ, ММГ достигла определенного уровня. Несмотря на все успехи в диагностике рака молочной железы, удельный вес больных РМЖ на ранних стадиях незначителен и остается сложной задачей даже на современном этапе развития медицинской науки. Ранняя диагностика рака молочной железы, по мнению многих авторов, остается приоритетным направлением современной онкологии [6,7].

Возникновение злокачественного процесса в организме человека – сложный многоступенчатый процесс, при котором злокачественные клетки приобретают специфические способности, не присущие здоровой клетке. К ним относятся повышенная способность к пролиферации, утрата полной способности к дифференцировке и апоптической гибели, способность к инвазии и миграции по организму (метастазированию), выработка специфических факторов, поддерживающих жизнеспособность ракового процесса.

Современная медицина обладает возможностью обнаруживать начало опухолевого процесса при помощи специальных маркеров (белков) на самых ранних стадиях, определить его структуру, тип, рецепторы и др. [3,5].

Маркеры – уникальные специфические белки, содержащиеся в крови, цитоплазме, строме, ядрах клеток и вырабатываемые организмом в ответ на появление онкологического процесса, легко доступные для исследования [3].

Набор маркеров для диагностики онкологического процесса при различных его видах может быть различен.

Для определения риска малигнизации используют маркеры пролиферации (Ki-67), матричной металлопротеиназы (ММП-9), роста эндотелия сосудов (VEGF) и онкофетальный раково-эмбриональный антиген (РЭА) [1,2,8,9].

Проллиферативная активность – ведущий фактор как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Одним из широко используемых маркеров пролиферации является ядерный антиген Ki-67, который экспрессируется почти во всех фазах клеточного цикла (S, G<sub>2</sub>, M), кроме G<sub>0</sub> и ранней G<sub>1</sub>-фазы. Ki-67 начинает экспрессироваться в середине G<sub>1</sub>-фазы митотического цикла, постепенно увеличиваясь, достигает максимального значения в митозе, по завершении которого быстро

катаболизируется. Максимум экспрессии приходится на фазы G-2 и митоз [1,8,9]. Характеризует пролиферативную активность опухоли, т. е. количество клеток, подвергающихся делению. Ki-67 используют как универсальный маркер пролиферации при оценке активности роста, степени злокачественности опухоли, агрессивности клинического течения и неблагоприятного прогноза. Ki-67 считают оптимальным маркером пролиферации, т. к. он дает возможность определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал опухоли [1,8,9].

Индекс пролиферации – независимый прогностический признак, прямо коррелирует со степенью злокачественности, размерами опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах, определяет вероятность возникновения рецидива, общую и безрецидивную выживаемость. Содержание позитивных клеток менее 10 % оценивают как низкую пролиферативную активность, выше 10 % – как высокую [1].

Способность к инвазии и метастазированию – фундаментальное свойство злокачественных опухолей. Среди механизмов этого процесса центральное место занимает разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. В этом процессе важную роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вовлечены во все этапы опухолевого процесса и способны после активации разрушать почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [2].

ММП участвуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации, миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса [2]. ММП играют важную роль в нормальных физиологических процессах, таких как эмбриогенез, морфогенез, репродукция, репарация, ангиогенез, апоптоз, старение, воспаление и др. Участвуют также во многих патологических процессах: артритах, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. Особую роль ММП играют в процессе злокачественного роста, опухолевой инвазии и метастазировании, вовлечены во все этапы прогрессирования опухолевого процесса – от начального формирования клона трансформированных клеток до отдаленного метастазирования опухолей [2,3]. Экспрессия опухолевыми клетками ММП отражает способность к деградации экстрацеллюлярного матрикса, разрушению базальных мембран, а также к метастазированию и инвазии.

ММП вырабатываются как опухолевыми, так и стромальными клетками лимфоцитогенного ряда (макрофагами, фиброцитами и др.) в иммунном ответе на возникновение опухоли. Клетки некоторых опухолей – мощный индуктор образования этих протеаз, способствуют инвазии опухоли и метастазированию. Разрушая внеклеточный матрикс, ММП-9 стимулируют высвобождение VEGF, известного своими ангиогенными свойствами [2].

В основе возникновения злокачественных новообразований лежит механизм ускользания опухолевых клеток от иммунологического контроля. Ключевым фактором в формировании опухолевого процесса является формирование новых кровеносных сосудов – ангиогенез. Наиболее значимую роль в стимуляции этого процесса играет фактор роста эндотелия сосудов,

который оказывает воздействие на клетки иммунной системы, участвующие в индукции иммунного ответа против опухолей [3].

Неоангиогенез – формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани сети сосудов, необходимых для роста опухоли и развития метастазов. Наиболее активным стимулятором и регулятором ангиогенеза в опухолях считается фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, который играет ключевую роль в васкуляризации рака молочной железы [3]. VEGF продуцируется макрофагами, фибробластами, эпителиальными, эндотелиальными и другими клетками. Стимулирует рост новых сосудов, поддерживает функционирование недавно сформировавшихся кровеносных сосудов опухоли, которые сохраняют черты незрелости даже по мере своего роста [3,5,7].

Опухоль, достигнув определенного критического размера (100–300 клеток), становится способной к инвазии и метастазированию, так как она не может вырасти до размера более  $10^6$  клеток ( $1-2 \text{ мм}^3$ ) без неоваскуляризации и формирования сосудистой сети из-за нехватки кислорода и питательных веществ [4,7]. На ранних стадиях развития происходит изменение фенотипа на ангиогенный. Увеличение ангиогенного потенциала происходит постепенно – от нормальной ткани к доброкачественной опухоли, а затем к злокачественной [4,7]. Базальная мембрана и строма протеолитически деградируются металлопротеиназами, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и формированию капиллярных трубок. Формирование новых кровеносных сосудов происходит из уже существующей сосудистой сети. В отличие от нормальных сосудов, опухолевые образуют хаотичную сеть из сосудов всех типов сразу. Сосудистая сеть в опухолях часто вызывает кровотечения, обусловленные избыточной выработкой VEGF [3].

Экспрессия VEGF усиливается под влиянием множества проангиогенных факторов. Наиболее высокая активность ангиогенеза отмечена при переходе предрака в рак [3].

Раково-эмбриональный антиген появляется и экспрессируется в течение первых двух триместров беременности. Реэкспрессия генов, ответственных за синтез РЭА, происходит в злокачественно трансформированных клетках эпителиального происхождения. Частота обнаружения РЭА в клетках низкодифференцированных опухолей ниже, чем в высоко и умеренно дифференцированных опухолях [4,5].

РЭА – опухолевый маркер различных злокачественных новообразований, экспрессируется в широком наборе разных типов РМЖ и, как правило, сохраняется в клетках метастазов. РЭА обнаружен в 33 % исследованных опухолей молочной железы, и в половине наблюдений реакция была слабо выраженной. Реакция положительна в участках рака с выраженной пролиферативной активностью и в зонах дистрофических изменений [4,7]. РЭА обнаруживается реакциями слабой и умеренной силы, захватывающими только отдельные участки ткани, экспрессируется не более чем в 35-40 % новообразований молочной железы, процесс отмечен преимущественно при протоковом раке. Отмечают, что исследование экспрессии РЭА в первичной ткани рака

молочной железы не является практически значимым [4,7].

Проведение иммуноцитохимического исследования доброкачественных опухолей молочной железы на маркеры – принципиально новое в диагностике доброкачественных опухолей [4,5]. В доступной научной литературе не удалось найти сведения об экспрессии онкомаркеров при иммуноцитохимическом исследовании доброкачественных опухолей молочной железы.

Многие авторы подтвердили полезность определения экспрессии онкомаркеров во многих сравнительных исследованиях эпителиальных клеток, различных формах рака молочной железы, доброкачественных опухолях, пролиферативных заболеваниях молочной железы, считающихся предраком.

### Цель работы

Определить оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

### Материалы и методы исследования

Иммуноцитохимическим методом исследован функциональный биопсийный материал 108 больных с доброкачественным опухолевым процессом молочной железы и 44 пациентов с клиническим диагнозом рак молочной железы. Возраст больных с доброкачественным процессом – 14–82 года, со злокачественным – 25–80 лет.

Прооперировали 31 пациента с доброкачественными процессами; в 11 случаях диагностирована интраканаликулярная фиброаденома, в 5 – периканаликулярная, в 10 – смешанный тип фиброаденомы (интрапериканаликулярная). У 2 больных поставлен гистологический диагноз гиперплазия протокового эпителия, у еще 2 – кистообразное расширение протоков.

Для проведения реакции использовали моноклональные мышиные и кроличьи антитела фирмы «THERMO» к РЭА, K1-67, VEGF, MMP-9. Для визуализации использовали систему детекции фирмы «THERMO» Ultra Vision Quanto. Об интенсивности реакции судили по распределению антител в клетках по такой градации: отрицательный результат – в препарате определяются единичные клетки (1–5) с положительной реакцией; 10–30 % окрашенных клеток – слабо выраженная; 30–70 % – выраженная; 70–100 % – сильно выраженная реакция.

Отдельно подсчитывали результаты в препаратах. В ходе цитологического исследования обнаружены признаки слабо выраженной пролиферации, выраженной пролиферации и без пролиферации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  (различия считали значимыми при  $p < 0,05$ ).

### Результаты

Данные, полученные при исследовании экспрессии маркеров в клетках доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, представлены в *таблице 1*, на *рис. 1, 2*.

Таблица 1. Иммуноцитохимическое определение маркеров при пункционной биопсии заболеваний молочной железы

	РЭА			VEGF			ММП-9			Ki-67		
	чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:	
		-	+		-	+		-	+		-	+
Без атипии	31	17	14	13	4	9	12	3	9	28	23	5
	%	54,8	45,2	%	30,8	69,2	%	25	75	%	82,1	17,9
Слабо выраженная атипия	52	36	16	31	6	25	26	13	13	48	37	11
	%	69,2	30,8	%	19,4	80,6	%	50	50	%	77,1	22,9
Выраженная атипия	25	14	11	15	3	12	11	7	4	25	18	7
	%	56,0	44,0	%	20,0	80,0	%	63,6	36,4	%	72,0	28,0
Рак молочной железы	44	28	16	31	16	15	29	23	6	38	24	14
	%	63,6	36,4	%	51,7	48,3	%	79,3	20,7	%	63,2	36,8

Экспрессию РЭА изучили у 44 больных с раком молочной железы. У 28 (36,4 %) больных отмечена положительная реакция (рис. 3).

Из 108 больных с доброкачественным процессом в молочных железах экспрессия РЭА была у 41 пациентки (38,0 %). У 54,8 % больных в препаратах без пролиферативных изменений клеток экспрессия РЭА не обнаружена. Экспрессия РЭА при слабо выраженной положительной пролиферации была у 30,8 %, с выраженной – у 44 %. У 27 (53,1 %) пациентов с доброкачественным процессом в молочной железе этот маркер оказался положительным. При отсутствии атипических клеток из 12 случаев реакция была отрицательная у 3 (25 %), положительная – у 9 (75 %) человек. При слабо выраженной пролиферации у 26 человек отрицательная реакция была у 13 (50 %), положительная – у 13 (50 %). При выраженной пролиферации отрицательная реакция была у 7 (63,6 %), положительная – у 4 (36,4 %). При раке молочной железы процент клеток с положительной реакцией равен 20,7 %. По мере озлокачивания опухоли экспрессия ММП-9 уменьшается, что соотносится с данными научной литературы.

Иммуноцитохимическим методом проведено исследование содержания ММП-9 у 29 больных раком молочной железы и у 49 пациентов с доброкачественными процессами (рис. 4). Из 29 человек с раком молочной железы положительная реакция на металлопротеиназу обнаружена у 6 (20,7 %).

Проведено иммуноцитохимическое изучение содержания VEGF в пунктатах тканей молочной железы у 31 человека со злокачественными опухолями и у 54 человек с доброкачественными (рис. 5). Положительная реакция обнаружена у 15 (48,3 %) больных с раковыми опухолями и у 42 (77,8 %) человек с доброкачественными образованиями.

Из 13 человек с доброкачественными образованиями без пролиферативных изменений клеток отрицательная реакция была у 4 (30,8 %), слабо положительная – у 3 (23,0 %), выраженная – у 6 (46,2 %). При слабо выраженных признаках пролиферации отрицательная реакция была у 6 (19,4 %) из 31 пациента, слабо положительная – у 9 (29,0 %), выраженная – у 16 (51,6 %). При выраженной пролиферации реакция была отрицательная у 3 (20,0 %) из 15 человек, слабо положительная – у 5 (33,3 %) и выраженная – у 7 (46,7 %). При увеличении признаков пролиферации процент клеток опухоли с положительной реакцией увеличивается до 80,0 %, при развитии злокачественной опухоли уменьшается до 48,3 %.

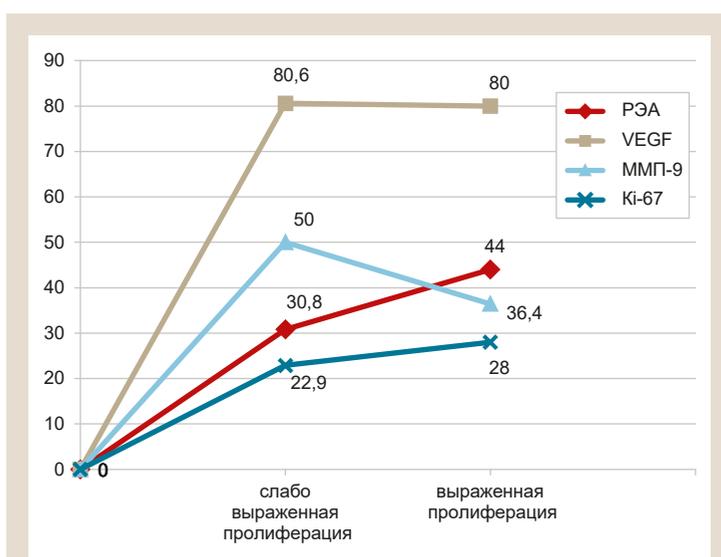


Рис. 1. Показатели экспрессии маркеров при слабо выраженной и выраженной пролиферации в клетках доброкачественных опухолей.

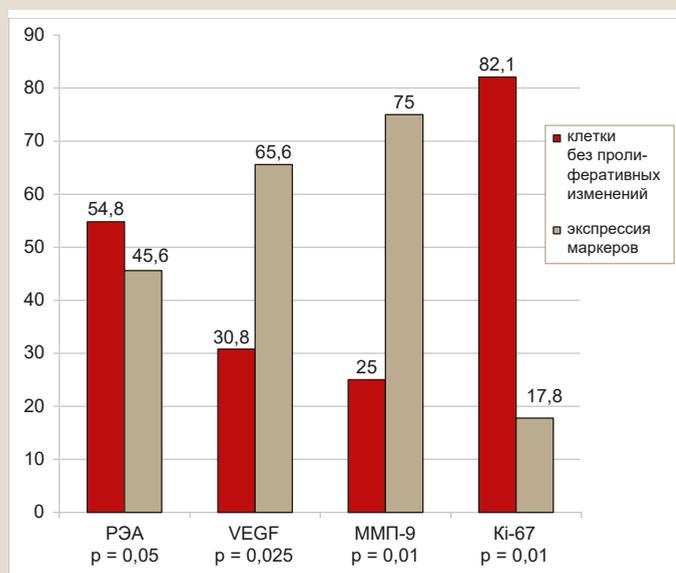


Рис. 2. Экспрессия маркеров в клетках доброкачественных опухолей, не имеющих пролиферативных признаков.

Исследовали экспрессию Ki-67 у 38 человек со злокачественными и у 101 человека с доброкачественными опухолями молочной железы (рис. 6). В первом случае

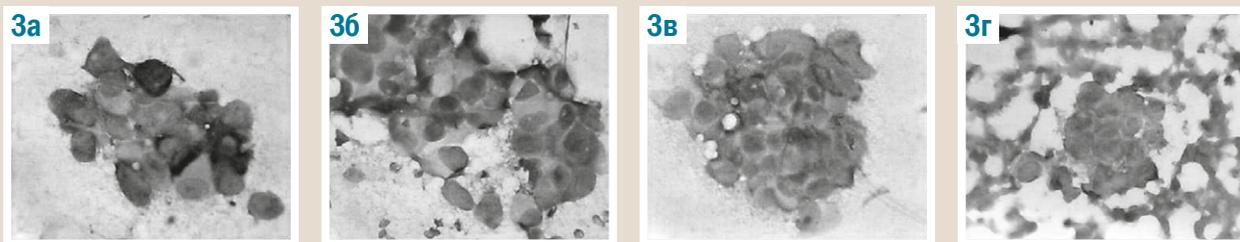


Рис. 3. Экспрессия РЭА в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

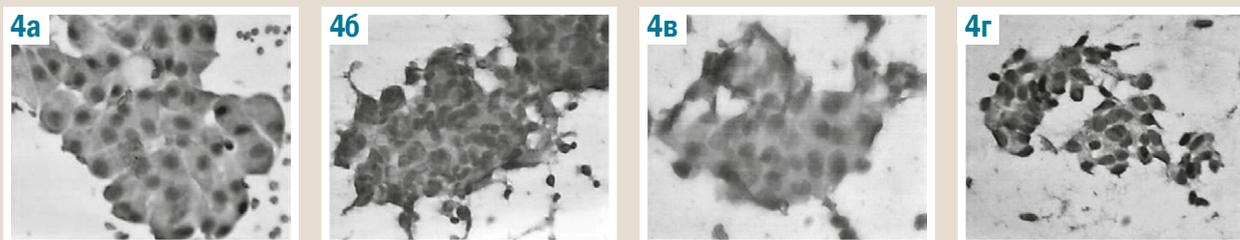


Рис. 4. Экспрессия ММП-9 в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

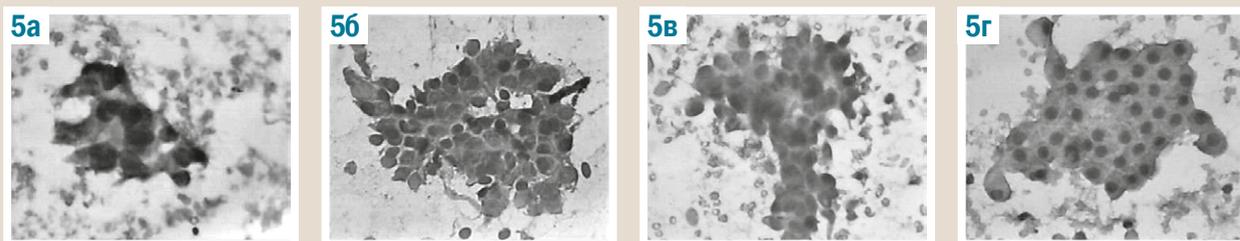


Рис. 5. Экспрессия VEGF в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

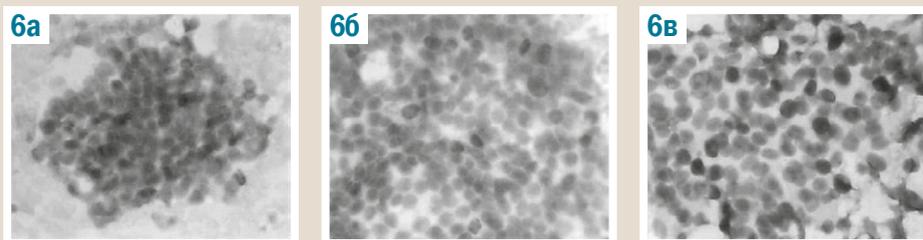


Рис. 6. Экспрессия Ki-67 в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

положительная реакция была у 14 (36,8 %), во втором – у 23 (22,8 %). По мере озлокачествления опухоли растет процент больных с положительной реакцией данного маркера – с 18,9 % до 28,0 %.

### Обсуждение

При исследовании экспрессии маркеров в доброкачественных опухолях молочной железы отмечено, что экспрессия РЭА при отсутствии пролиферации и дегенерации больше, чем при слабой пролиферации и сравнима с РЭА при выраженной пролиферации. Экспрессия VEGF увеличивается по мере возрастания признаков злокачественности (слабой и выраженной пролиферации) с 69,2 % до 80,0 % случаев, но при раке молочной железы снижается до 48,3 %. Об этом свидетельствуют и данные научной литературы [3]. Потеря способности клеток к дифференцировке отмечается при исследова-

нии ММП-9, установлена обратно пропорциональная зависимость, т. е. по мере озлокачествления опухоли процент положительных клеток снижается с 75 % до 50 % при слабой пролиферации и 36,4 % при выраженной, в злокачественных опухолях – до 20,7 % [2]. Ki-67 – при отсутствии пролиферации положительную реакцию наблюдают в 17,9 % случаев, затем увеличивается до 22,9 % при слабой пролиферации, 28 % – выраженной. В злокачественных опухолях положительная реакция отмечена у 36,8 % опухолевых клеток [9].

### Выводы

1. В клетках доброкачественных образований, не имевших пролиферативных изменений, отмечена экспрессия маркеров. Так, из 54,8 % клеток без пролиферативных изменений экспрессия раково-эмбрионального антигена была у 45,6 % клеток; из 30,8 %

клеток, не имевших пролиферативных изменений, экспрессия фактора роста эндотелия сосудов была у 65,6 %; экспрессию металлопротеиназы-9 наблюдали у 75,0 % из 25,0 % клеток опухоли; из 82,1 % клеток у 17,8 % установлена экспрессия Ki-67.

2. В процессе малигнизации наиболее заметные изменения происходят в проявлении экспрессии ММП-9 и Ki-67. При выраженной пролиферации отмечен высокий уровень Ki-67, отсутствует экспрессия ММП-9.

3. Вероятно, ММП-9 и Ki-67 – оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.03.2020

#### Сведения об авторах:

Кебало Д. И., врач-онколог, Коммерческий реабилитационно-

диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Мирошникова Н. П., врач-лаборант, Коммерческий

реабилитационно-диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Шершнева О. П., врач-рентгенолог, Коммерческий реабилитационно-диагностический «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Пашченко С. Н., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Званцева Э. Д., врач гинеколог-онколог, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина.

#### Відомості про авторів:

Кебало Д. І., лікар-онколог, Комерційний реабілітаційно-

діагностичний центр «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Мірошникова Н. П., лікар-лаборант, Комерційний реабілітаційно-діагностичний «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Шершньова О. П., лікар-рентгенолог, Комерційний реабілітаційно-діагностичний центр «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Пашченко С. М., д-р мед. наук, професор каф. онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Званцева Е. Д., лікар гінеколог-онколог, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна.

#### Information about the authors:

Kevalo D. I., MD, Oncologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Miroshnykova N. P., MD, Doctor-Laboratory Assistant, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Pashchenko S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Zvantseva E. D., MD, Oncogynecologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Hospital, Ukraine.

Shershniyova O. P., MD, Radiologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

#### Список литературы

[1] Кушнарев В. А., Артемьева Е. С., Кудайбергенова А. Г. Сравнение цифрового и визуального методов оценки Ki-67 в инвазивных

карциномах молочной железы. *Архив патологии*. 2018. Т. 80. № 2. С. 38-42. <https://doi.org/10.17116/patol201880238-42>

- [2] Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2016. № 2. С. 11-22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23>
- [3] Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова и др. *Архив патологии*. 2016. Т. 78. № 2. С. 55-62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
- [4] Савостикова М. В., Коротких И. Ю., Лактионов К. П. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2014. Т. 2. № 1. С. 33-36.
- [5] Современная цитологическая диагностика заболеваний молочной железы / под ред. Н. Н. Волченко, Е. Н. Славновой. Москва: Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2014. 198 с.
- [6] Епідеміологічні та організаційні передумови впровадження скринінгу раку грудної залози в Україні / З. П. Федоренко та ін. *Клінічна онкологія*. 2018. Т. 8. № 3. С. 1-7.
- [7] Gnant M., Thomssen C., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel, Switzerland)*. 2015. Vol. 10. Issue 2. P. 124-130. <https://doi.org/10.1159/000430488>
- [8] Penault-Llorca F., Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017. Vol. 49. Issue 2. P. 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- [9] Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015. Vol. 153. Issue 3. P. 477-491. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>

#### References

- [1] Kushnarev, V. A., Artemyeva, E. S., & Kudaybergenova, A. G. (2018). Svravnenie tsifrovogo i vizual'nogo metodov otsenki Ki-67 v invazivnykh kartsinomakh molochnoi zhelezy [Comparison of digital and visual methods for Ki-67 assessment in invasive breast carcinomas]. *Arkhiv patologii*, 80(2), 38-42. <https://doi.org/10.17116/patol201880238-42> [in Russian].
- [2] Markelova, E. V., Zdor, V. V., Romanchuk, A. L., & Birko, O. N. (2016). Matriksnye metalloproteinazy: ikh vzaimosvyaz' s sistemoi tsitokinov, diagnosticheskii i prognosticheskii potentsial [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*, (2), 11-22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23> [in Russian].
- [3] Nefedova, N. A., Kharlova, O. A., Danilova, N. V., Malkov, P. G., & Gaifullin, N. M. (2016). Markery angiogeneza pri opukhlevom roste [Markers of angiogenesis in tumor growth]. *Arkhiv patologii*, 78(2), 55-62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62> [in Russian].
- [4] Savostikova, M. V., Korotkikh, I. Yu., & Laktionov, K. P. (2014). Immunotsitokhimicheskoe opredelenie vazhnishikh faktorov prognoza u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [Immunocytochemical determination of the most important prognostic factors in patients with breast cancer]. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*, 2(1), 33-36. [in Russian].
- [5] Volchenko, N. N., & Slavnova, E. N. (Eds). (2014). *Sovremennaya tsitologicheskaya diagnostika zabolevanii molochnoi zhelezy [Modern cytological diagnosis of breast diseases]*. Izd-vo MGTU im. N. E. Bauman. [in Russian].
- [6] Fedorenko, Z. P., Michailovich, Y. I., Gulak, L. O., Gorokh, Y. L., Ryzhov, A. Y., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2018). Epidemiologichni ta orhanizatsiini peredumovy vprovadzhennia skryninhu raku hrudnoi zalozy v Ukraini [Epidemiological and organisational background of breast cancer screening in Ukraine]. *Klynycheskaia onkologiya*, 8(3), 1-7. [in Ukrainian].
- [7] Gnant, M., Thomssen, C., & Harbeck, N. (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 10(2), 124-130. <https://doi.org/10.1159/000430488>
- [8] Penault-Llorca, F., & Radošević-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- [9] Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(3), 477-491. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>