Южно-Российский онкологический журнал. 2025. Т. 6, № 3. С. 53-62
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-6
https://elibrary.ru/llbjxl
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

CC BY 4.0

Экспрессия Ki-67 при трижды негативном раке молочной железы, возрастные особенности

Г. А. Демяшкин[1,2]✉, Д. В. Белокопытов[1,2], А. А. Гузик[1,2]

[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
[2] ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
✉ dr.dga@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать степень корреляции между уровнем пролиферативной активности атипичных клеток трижды негативного рака молочной железы (РМЖ) и возрастом пациента.
Пациенты и методы. В исследование было включено 80 женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ, у которых по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии гормональных рецепторов и Ki-67 был установлен трижды негативный суррогатный молекулярно-генетический подтип РМЖ. Статистический анализ выборки проводился с применением программного обеспечения Statistica 13.5.0.17 software (TIBCO Software inc.). Для оценки нормальности распределения признака, применялся критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). Степень корреляции между признаками оценивалась с применением коэффициента корреляции Кенделла (Kendall tau rank correlation coefficient).
Результаты. Медиана возраста у пациентов в полученной выборке составляла 53,9 лет (95 % доверительный интервал [ДИ] 50,0–57,8). Среди них 65 % пациентов были моложе, а 35 % – старше 50 лет. Медианный уровень пролиферативной активности, оцененный по уровню экспрессии Ki-67 по шкале St. Gallen Consensus (2009 г.) составил 76,4 % (95 % ДИ 73,28–79,66). Однако значение данного показателя варьировало в зависимости от возраста пациентов. При проведении анализа выявлено, что существует корреляция между уровнем экспрессии Ki-67 и возрастом пациента, коэффициент корреляции Кенделла составил –0,449 ($p < 0,05$), что соответствует слабой-умеренной отрицательной связи.
Заключение. В ходе проведенного анализа выявлено, что степень экспрессии Ki-67 коррелирует с возрастом дебюта РМЖ у пациента. Таким образом, имеется тенденция к более высокой пролиферативной активности раковых клеток у молодых пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды-негативный рак, Ki-67

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А. Экспрессия Ki-67 при трижды негативном раке молочной железы, возрастные особенности. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(3): 53-62. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-6, https://elibrary.ru/llbjxl

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., заведующий отделом цифровой онкоморфологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: dr.dga@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8447-2600
SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433
ResearcherID: ABD-7650-2021
Scopus Author ID: 57200415197

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Объединенной проблемной комиссией при Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 15.03.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 16.03.2025; одобрена после рецензирования 26.07.2025; принята к публикации 14.08.2025

© Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А., 2025

South Russian Journal of Cancer. 2025. Vol. 6, No. 3. P. 53-62
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-6
https://elibrary.ru/llbjxl
ORIGINAL ARTICLE

Ki-67 expression in triple-negative breast cancer and its correlation with age

G. A. Demyashkin[1,2]✉, D. V. Belokopytov[1,2], A. A. Guzik[1,2]

[1] P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation
[2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
✉ dr.dga@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze the correlation between the proliferative activity of atypical cells in triple-negative breast cancer (BC) and patient age.
Patients and methods. The study included 80 women with a newly diagnosed BC, in whom a triple-negative surrogate molecular genetic subtype was identified based on histological and immunohistochemical examination with assessment of hormone receptor expression and Ki-67. Statistical analysis was performed using Statistica 13.5.0.17 software (TIBCO Software Inc.). The Shapiro-Wilk test was applied to assess the normality of the distribution. Correlation between variables was evaluated using the Kendall tau rank correlation coefficient.
Results. The median age of patients was 53.9 years (95 % confidence interval [CI]: 50.0–57.8) (Fig. 3). Among them, 65 % of patients were younger than 50 years and 35 % were older. The median proliferative activity, assessed by Ki-67 expression according to the St. Gallen Consensus (2009), was 76.4 % (95 % CI: 73.28–79.66). However, this indicator varied depending on patient age. The analysis revealed a correlation between Ki-67 expression level and patient age, with a Kendall tau coefficient of –0.449 ($p < 0.05$), corresponding to a weak-to-moderate negative association.
Conclusion. The analysis showed that the degree of Ki-67 expression correlates with the age at breast cancer onset. Thus, there is a tendency toward higher proliferative activity of cancer cells in younger patients.

Keywords: breast cancer, triple negative, Ki-67

For citation: Demyashkin G. A., Belokopytov D. V., Guzik A. A. Ki-67 expression in triple-negative breast cancer and its correlation with age. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(3): 53-62. (In Russ.). https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-6, https://elibrary.ru/llbjxl

For correspondence: Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Med.), MD, Pathologist, head of the Department of Digital Oncomorphology, P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation; head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation
Address: 3 2nd Botkinsky ave., Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: dr.dga@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8447-2600
SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433
ResearcherID: ABD-7650-2021
Scopus Author ID: 57200415197

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set in the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised in 2013). The research was approved by the Joint Problem Commission of the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center (extract from the meeting protocol No. 2 dated 03/15/2024). Informed consent was obtained from all study participants

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 16.03.2025; approved after reviewing 26.07.2025; accepted for publication 14.08.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из люминального эпителия дольковых единиц концевых протоков, является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире [1].

В России за 2023 г. среди всех выявленных онкологических заболеваний у женщин на долю РМЖ приходилось 22,5 %, что соответствует 12,3 % для общей популяции или 84 299 случаям в абсолютных значениях. Столь высокая частота встречаемости объясняет и высокий удельный вес РМЖ в статистике смертности от злокачественных новообразований, равный 15,9 % или же 18 580 смертей за 2023 г. Однако можно уверенно говорить о позитивных тенденциях в диагностике и лечении РМЖ, так как в сравнении с 2013 г. темпы прироста смертности снизились на 16,2 % [2].

Одной из причин снижения смертности является ранняя диагностика злокачественных заболеваний, а также разработка и внедрение в клиническую практику инновационных подходов в терапии, в том числе учитывающих генетические особенности опухоли. Так, крайне эффективным оказалось внедрение в рутинную практику определение суррогатного молекулярно-генетического подтипа РМЖ. Дело в том, что РМЖ – это «зонтичный» термин, объединяющий под собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, имеющих различные генетические и транскриптомные характеристики [3–5]. Так, на основании данных генетических исследований были выделены 4 основных подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-гиперэкспрессирующий, базально-подобный. Отличительной характеристикой для каждого подтипа являлся профиль экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, а также рецепторов HER2/neu.

Однако с технической и экономической точки зрения проводить генетический анализ опухоли для каждого пациента затруднительно. Поэтому был разработан эквивалент генетического тестирования – иммуногистохимическое определение экспрессии гормональных рецепторов и пролиферативной активности по значениям Ki-67. В связи с чем выделяют 5 основных суррогатных молекулярно-генетических подтипа: люминальный А, люминальный В HER2-негативный, люминальный В HER2-позитивный, HER2-гиперэкспрессирующий, трижды негативный [1, 6, 7], на основании которых лечащий врач может подобрать оптимальную стратегию лечения пациента [7].

Среди всех перечисленных подтипов наиболее агрессивным течением обладает трижды-негативный РМЖ, ассоциированный с наибольшей мутационной нагрузкой в клетках опухоли [8–10]. Из-за столь тяжелых нарушений функционирования генетического аппарата, раковые клетки перестают экспрессировать рецепторы к эстрогену, прогестерону и HER2/neu (рис. 1), что ограничивает спектр терапевтических возможностей, ввиду неэффективности применения гормональной и таргетной анти-HER2/neu терапии (напр., трастузумаб) [8, 9, 11]. Общая частота встречаемости трижды негативного фенотипа при РМЖ составляет 10–15 %, однако она имеет возрастные отличия. Согласно данным исследования, проведенного Anders с соавт., у женщин моложе 40 лет около 34,3 % случаев РМЖ обладали базально-подобным фенотипом, против 17,9 % у женщин старше 65 лет [12]. Кроме того, достоверно известно, что дебют РМЖ в молодом возрасте является крайне негативным прогностическим фактором, ассоциированным с большим размером опухоли, более высокой частотой поражения лимфоузлов, более злокачественной морфологией опухоли и повышенной частотой рецидивов как при орган-сохраняющих вмешательствах, так и после проведенной мастэктомии [9, 13].

Мы предполагаем, что агрессивное течение заболевания у молодых пациенток связано не только с большей удельной долей трижды негативного фенотипа в сравнении с пациентами пожилого возраста, но и с тем, что возраст дебюта сам по себе является независимым прогностическим фактором, влияющим на жизнедеятельность опухоли.

Цель исследования: проанализировать степень корреляции между уровнем пролиферативной активности атипичных клеток трижды негативного РМЖ и возрастом пациента.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данном ретроспективном исследовании мы проанализировали данные 80 пациентов (медицинские карты, патоморфологические заключения), находившихся на лечении в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями включения были: женский пол, возраст старше 18 лет, установленный диагноз

РМЖ стадии ≥ T1a, гистологический подтип – инвазивная карцинома неспецифического типа (МКБ-О: 8500/3), тройной негативный суррогатный молекулярно-генетический подтип. Критериями исключения были: беременность, тяжелые коморбидные состояния, наличие злокачественных опухолевых образований в анамнезе, наличие мутаций BRCA1/2, определявшееся методом RT-PCR (DTPrime4; ДНК-Технология). Согласно данным медицинских карт, всем пациентам была проведена диагностическая биопсия с дальнейшим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с применением моноклональных антител: anti-Estrogen Receptor (ER clone SP1 Ventana), anti-Progesteron Receptor (PgR, clone 1E2 Ventana), anti-HER2/NEU (clone 4B5 Ventana), anti-Ki-67 (clone 30–9 Ventana) на Ventana Benchmark XT (universal staining system) с использованием ultra-View Universal DAB Detection Kit (Ventana). Степень злокачественности оценивали по Nottingham Histologic Score (табл. 1).

Таблица 1. Ноттингемская система оценки степени злокачественности

Показатель	Балл		
	1	2	3
Тубулярные структуры	< 10 %	10–75 %	> 75 %
Ядерный полиморфизм	Слабый	Умеренный	Выраженный
Митотическая активность*	≤ 12	12–24	> 25
Итоговый балл	3–5	6–7	8–9
	Grade 1	Grade 2	Grade 3

Примечание: * – определяется по горячим точкам на 10 полей зрения при большом увеличении с поправкой на площадь поля зрения (данные указаны для диаметра 0,65 мм)

Таблица 2. Оценка экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону по системе Allred

Доля экспрессии	Позитивные клетки, %	Интенсивность /баллы
0	0	Нет окрашивания / 0
1	< 1	Слабая / 1
2	1 – 10	Умеренная / 2
3	11 – 33	Высокая / 3
4	34 – 66	
5	≥ 67	

Примечание: итоговый балл = доля экспрессии + степень интенсивности (балл). 0 – 2 – негативный результат, 3 – 8 – позитивный результат

Таблица 3. Оценка степени экспрессии HER/neu

HER2/статус	Критерии
Негативный	Отсутствие окрашивания, либо мембранное окрашивание, которое является неполным и слабым; в ≤ 10 % опухолевых клетках
Негативный	Неполное мембранное окрашивание, которое является слабым; в ≥ 10 % опухолевых клетках
Сомнительный	Слабое или умеренное полное мембранное окрашивание в ≥ 10 % опухолевых клетках или полное интенсивное мембранное окрашивание, но в ≤ 10 % опухолевых клетках
Позитивный	Полное интенсивное мембранное окрашивание в >10 % опухолевых клетках

Суррогатный молекулярно-генетический профиль и степень пролиферативной активности определялись согласно рекомендациям ВОЗ и College of American Pathologist с применением системы Allred (табл. 2) [7, 14]. Тройным негативным фенотипом считалось 2 и менее баллов по Allred для ER и PR, а также отсутствие экспрессии HER2/neu (табл. 3). При оценке пролиферативной активности анализу подвергалось как минимум 1000 опухолевых клеток, подсчет велся по всему опухолевому материалу с учетом «горячих точек» (рис. 2–5) [15].

По результатам проведенного иммуногистохимического исследования определяли суррогатный молекулярно-генетический подтип согласно профилю экспрессии гормональных рецепторов (табл. 4).

Статистический анализ

Статистический анализ выборки проводился с применением программного обеспечения Statistica 13.5.0.17 software (TIBCO Software inc.). Для оценки нормальности распределения признака, применялся критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). Степень корреляции между признаками оценивалась с применением коэффициента корреляции Кенделла (Kendall tau rank correlation coefficient).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В образцах молочной железы всех пациентов (n = 80) была обнаружена морфологическая картина инвазивной карциномы неспецифического типа, G3 по Nottingham Grading system в модификации Bloom-Richardson. Микрофрагменты молочной железы с патологически измененной тканью (тканевая и клеточная атипия паренхимы): скопление плеоморфных атипичных клеток (> 300), образующие солидные структуры. Цитоплазма данных клеток в виде тонкого ободка; ядра с признаками полиморфизма, расположены эксцентрично, округлой формы, с «изъеденной» кариолеммой. Стромальный компонент со слабой десмопластической реакцией (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании образцов пациентов с РМЖ (n = 80) – окрашивание на Her2/neu мембран атипичных клеток не обнаружено. ERα и PR по шкале Allred: 0 (PS) + 0 (IS) = 0 (TS) (Immune reactivity score – негативный). Status (ER, PR, Her2/neu) определен как трижды негативный РМЖ (рис. 2). При этом, в иммуногистохимических реакциях с антителами к Ki-67 отмечается

Таблица 4. Суррогатные молекулярно-генетические подтипы РМЖ

Суррогатный молекулярно-генетический подтип	Характеристика	Частота встречаемости
Люминальный А	ER-позитивный PR-позитивный HER2-негативный Ki-67 ≤ 20 %*	55 %
Люминальный В. HER2-негативный	ER-позитивный HER2-негативный И как минимум 1 из следующего: Ki-67 ≥ 30 % PR < 20 % (процент экспрессирующих клеток)	15 %
Люминальный В. HER2-позитивный	ER-позитивный HER2-позитивный Ki-67 любой PR любой	
HER2-гиперэкспрессирующий	ER-негативный PR-негативный HER2-позитивный	15–20 %
Тройной негативный	ER-негативный PR-негативный HER2-негативный	10–15 %

Примечание: * – пороговые значения Ki-67 могут быть индивидуальны для каждого отделения [1, 15]. ER – рецептор к эстрогену; PR – рецептор к прогестерону

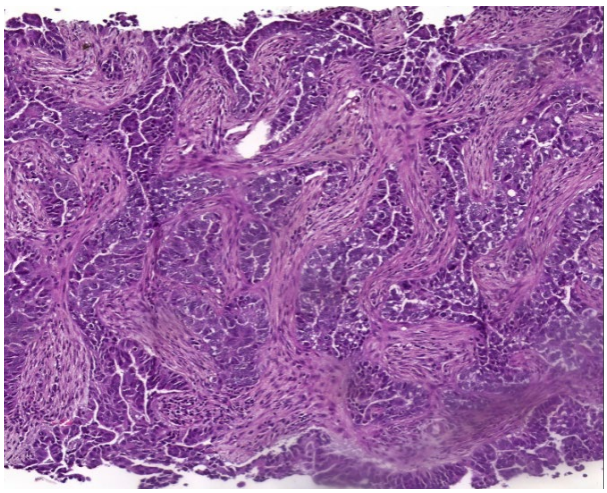

Рис. 1. Пациент Т., 58 лет. РМЖ неспецифического типа, G3 по Nottingham Grading system в модификации Bloom-Richardson. Окраска: гематоксилином и эозином, ув. ×200

выраженное иммуномечение в ядрах опухолевых клеток (рис. 2). Медианный уровень пролиферативной активности, оцененный по уровню экспрессии Ki-67 по шкале St. Gallen Consensus (2009 г.) составил 76,4 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 73,28–79,66) (рис. 3). Однако значение данного показателя варьировало в зависимости от возраста пациентов.

Медиана возраста у пациентов в полученной выборке составляла 53,9 лет (95 % ДИ 50,0–57,8) (рис. 4). Среди них 65 % пациентов были моложе, а 35 % – старше 50 лет. У всех пациентов карцинома молочной железы соответствовала высокой степени злокачественности (grade 3). Распределение по стадиям заболевания представлено в таблице 5. В ходе статистического анализа корреляции между уровнем экспрессии Ki-67 и возрастом пациента, коэффициент корреляции Кенделла составил –0,449 ($p < 0,05$), что соответствует слабой-умеренной отрицательной связи.

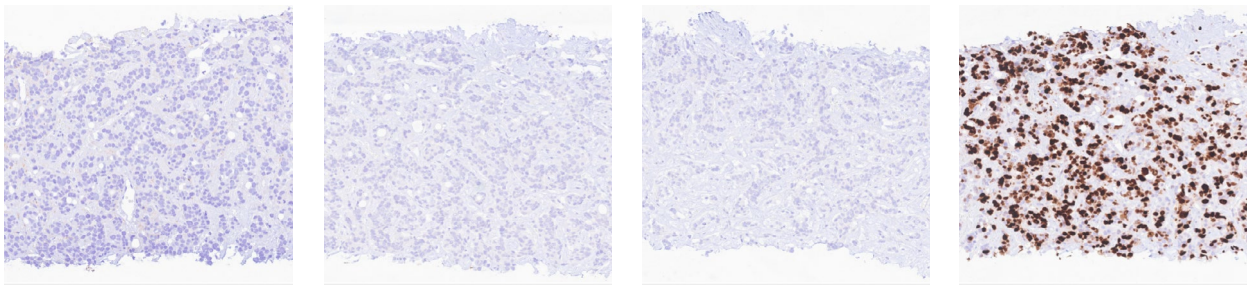

Рис. 2. Пациент Т., 58 лет. Рак молочной железы неспецифического типа, G3 по Nottingham Grading system в модификации Bloom-Richardson; иммунофенотип – трижды негативный. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами, докрашивание – гематоксилином и эозином, ув. ×200

Таблица 5. Распределение пациентов по стадиям заболевания TNM (UICC 8th ed., 2018)

Стадия заболевания	Количество пациентов (%)
Стадия IA	4 (5 %)
Стадия IB	0
Стадия IIA	44 (55 %)
Стадия IIB	8 (10 %)
Стадия IIIA	4 (5 %)
Стадия IIIB	8 (10 %)
Стадия IIIC	12 (15 %)
Стадия IV	0

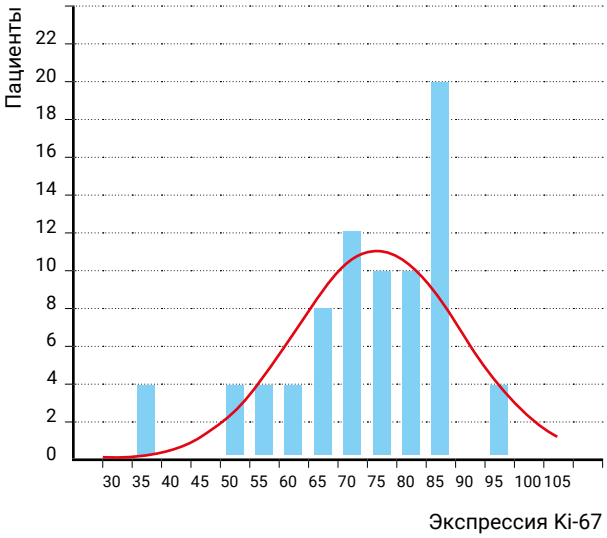

Рис. 3. Степень экспрессии Ki-67 при трижды негативном РМЖ

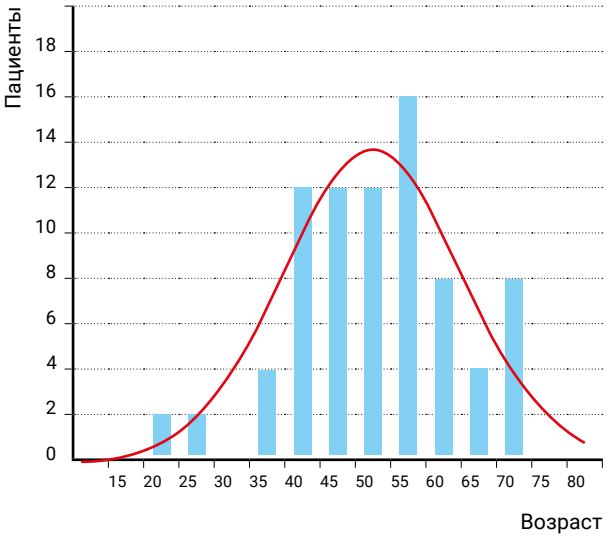

Рис. 4. Возрастные характеристики выборки

Согласно результатам нашего исследования выявлено, что степень пролиферативной активности трижды негативного РМЖ имеет отрицательную корреляцию с возрастом пациента, т. е. у женщин молодого возраста опухолевые клетки обладают большей пролиферативной активностью. Учитывая особенности выборки – отсутствие экспрессии к рецепторам эстрогену и прогестерону в опухолевых клетках мы можем исключить влияние данных гормонов на пролиферативную активность. Однако, на наш взгляд, важную роль могут играть тиреоидные гормоны, одной из функций которых в том числе является регуляция пролиферативной активности клеток различной локализации [16]. Известно, что с возрастом уровень трийодтиронина линейно снижается, а также существуют исследования, указывающие на то, что прием ингибиторов тирозинкиназ, т. е. медикаментозный гипотиреоз, ассоциирован с улучшением выживаемости пациентов с не-тиреоидными солидными злокачественными новообразованиями [17, 18]. Данная гипотеза находит свое подтверждение в работе Tawfik с соавт., в которой было продемонстрировано что раковые клетки карциномы молочной железы обладают способностью захватывать Т3, что стимулирует их пролиферативную активность [19].

Полученный нами результат можно объяснить не только влиянием макроорганизма на жизнедеятельность опухоли [20], но и генетическими особенностями трижды негативного РМЖ. Например, при анализе данных The Cancer Genome Atlas в когорте пациентов TCGA-BRCA (Breast invasive carcinoma) с применением инструмента Oncomatrix можно обнаружить более высокую частоту встречаемости мутаций *TP53* в группе пациентов моложе 45 лет – 42,6 % против 37,7 % у женщин старше 45 лет (рис. 6, 7) [21]. Достоверно известно, что мутации *TP53* ассоциированы с повышенной пролиферативной активностью опухоли [22]. Так, по данным научной литературы, при сравнении p53-мутантных и p53-wt карцином молочной железы индекс Ki-67 был выше у p53-мутантных опухолей в среднем на 16 % (51,77 ± 24,53 против 35,81 ± 19,54) [23].

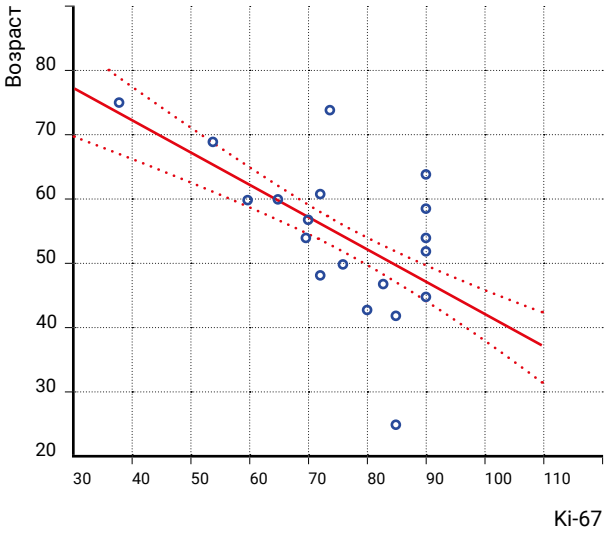

Рис. 5. Диаграмма рассеяния Ki-67 в зависимости от возраста пациентов с трижды негативным РМЖ

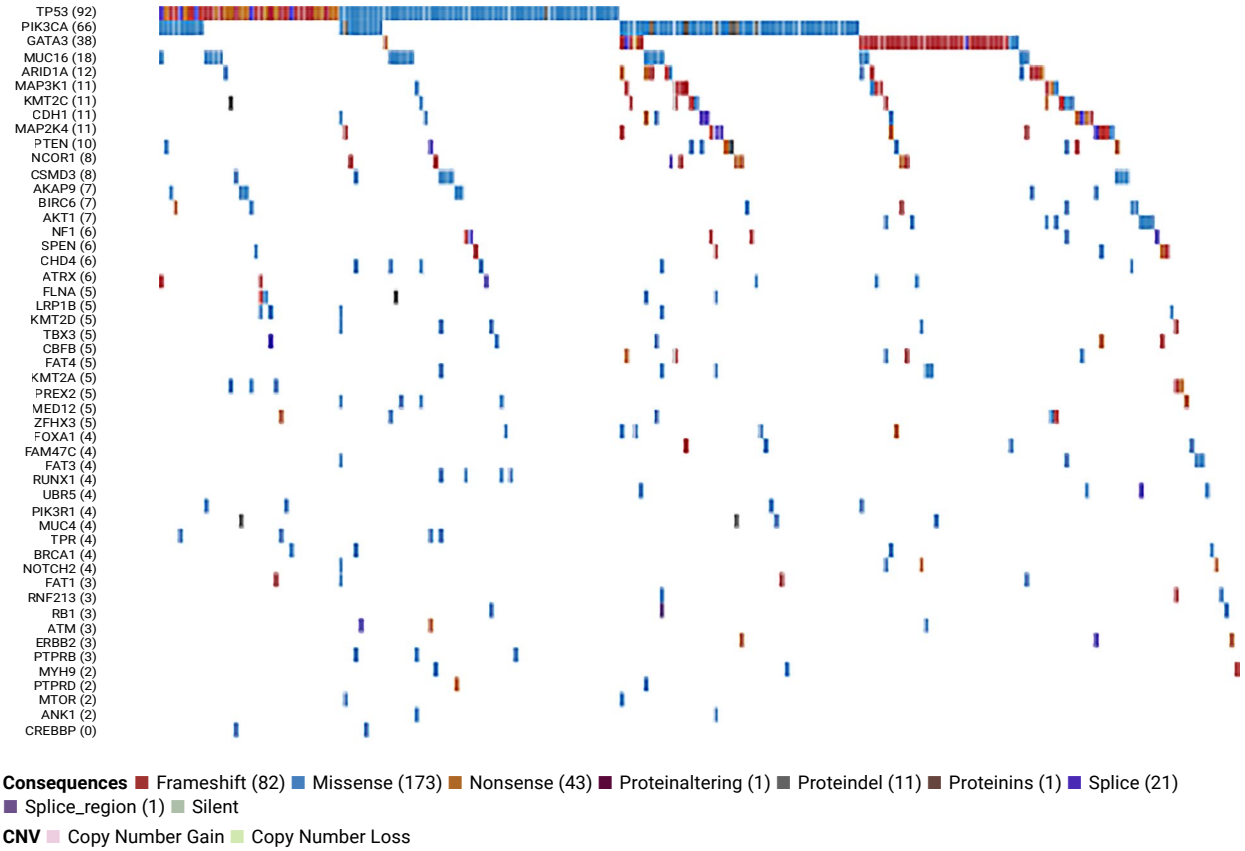

Рис. 6. Мутационный профиль пациентов с РМЖ. Возраст < 45 лет

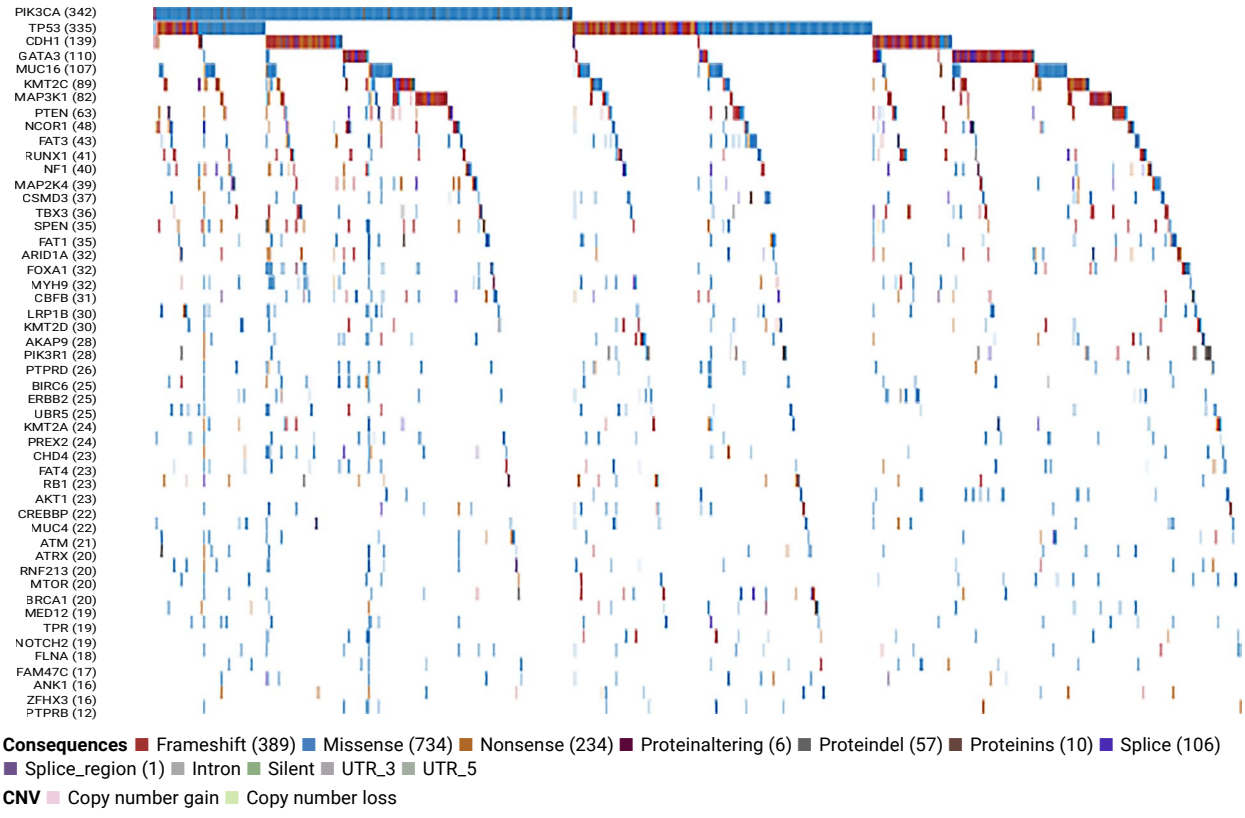

Рис. 7. Мутационный профиль пациентов с РМЖ. Возраст ≥ 45 лет

Мы предполагаем, что более высокая частота мутаций в гене *TP53* у молодых женщин является одним из ключевых факторов, определяющих как более высокую пролиферативную активность опухоли, так и большую частоту встречаемости трижды негативного РМЖ. С клинической точки зрения более высокая пролиферативная активность является фактором, негативно влияющим на прогноз пациента и безрецидивную выживаемость.

Главный итог проделанной работы. В ходе проведенного анализа в трижды негативном РМЖ была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем пролиферативной активности опухолевых клеток и возрастом пациентов, коэффициент корреляции Кенделла составил −0,449 ($p < 0,05$), что соответствует слабой-умеренной отрицательной связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с трижды негативным РМЖ выявлена слабо-умеренная отрицательная связь между индексом пролиферативной активности, оцененной по значению количества Ki-67-позитивных опухолевых клеток и возрастом дебюта: высокий митотический потенциал у женщин молодого возраста, что позволяет судить о возрасте как о независимом прогностическом факторе. Обнаруженный феномен, вероятно, обусловлен более высокой частотой мутаций в гене *TP53*, возрастными и физиологическими особенностями опухолевого микроокружения. Однако данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения проведением крупных проспективных исследований с использованием молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов.

Список источников

1. Ассоциация Онкологов России; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. 2021. Доступно по ссылке: https://oncology-association.ru. Дата обращения: 01.03.2025.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 276 с.
3. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015 Apr 1;21(7):1688–1698. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
4. Caswell-Jin JL, Lorenz C, Curtis C. Molecular Heterogeneity and Evolution in Breast Cancer. Annual Review of Cancer Biology. 2021 Mar 4;5(1):79–94. https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-060220-014137
5. Cheang MCU, van de Rijn M, Nielsen TO. Gene expression profiling of breast cancer. Annu Rev Pathol. 2008;3:67–97. https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151505
6. Hicks DG, Lester SC. Diagnostic pathology: Breast 3rd ed. Elsevier; 2021, 726 p.
7. WHO Classification of Tumours, 5th edition: Breast Tumours. 2019. Доступно по: https://radiopaedia.org/articles/who-classification-of-breast-tumours-5th-edition, Дата обращения: 17.07.25
8. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. Annu Rev Pathol. 2022 Jan 24;17:181–204. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042420-093238
9. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A., editors. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles and practice of oncology 12th ed. Wolters Kluwer.; 2023, 1880 p. ISBN: 9781975184742
10. Tan AR. Triple-Negative Breast Cancer. Springer International Publishing. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69980-6
11. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016;11(6):e0157368. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368
12. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol. 2008 Jul 10;26(20):3324–3330. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.2471
13. Gentilini O, Partridge AH, Pagani O. Breast Cancer in Young Women. Springer International Publishing. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24762-1

14. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2014 May;138(5):595–601. https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0566-CP
15. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov 16;103(22):1656–1664. https://doi.org/10.1093/jnci/djr393
16. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol. 2014 Jun;221(3):R87–R103. https://doi.org/10.1530/JOE-14-0025
17. Taylor PN, Lansdown A, Witczak J, Khan R, Rees A, Dayan CM, et al. Age-related variation in thyroid function - a narrative review highlighting important implications for research and clinical practice. Thyroid Res. 2023 Apr 3;16(1):7. https://doi.org/10.1186/s13044-023-00149-5
18. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OPR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, et al. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. Thyroid. 2018 Apr;28(4):445–453. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0587
19. Tawfik I, Schlick K, Ostaku J, Bresilla D, Gabrijelčič S, Gottschalk B, et al. Breast cancer cells utilize T3 to trigger proliferation through cellular Ca2+ modulation. Cell Commun Signal. 2024 Nov 6;22(1):533. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01917-y
20. Hiatt RA, Brody JG. Environmental Determinants of Breast Cancer. Annu Rev Public Health. 2018 Apr 1;39:113–133. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014101
21. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61–70. https://doi.org/10.1038/nature11412
22. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery. 2022 Jan 12;12(1):31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059
23. Lalkota BP, Srinivasa BJ, Swamy MV, Hazarika D, Jeet BM, Jyothi K, et al. The role of p53 and ki67 in predicting clinical outcome in breast cancer patients. J Cancer Res Ther. 2023;19(2):208–213. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1830_20

Информация об авторах:
Демяшкин Григорий Александрович ✉ – д.м.н., заведующий отделом цифровой онкоморфологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8447-2600, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, ResearcherID: ABD-7650-2021, Scopus Author ID: 57200415197

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; специалист лаборатории гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-3746-3924, SPIN: 9686-3476, AuthorID: 1267929

Гузик Анастасия Андреевна – соискатель, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; соискатель лаборатории гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5833-3401, SPIN: 2544-8240, AuthorID: 1270642

Вклад авторов:
Демяшкин Г. А. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Белокопытов Д. В. – анализ литературных данных, статистический анализ, написание исходного текста, итоговые выводы;
Гузик А. А. – анализ литературных данных, статистический анализ, написание исходного текста, итоговые выводы.