

УДК 618.198-006.6:616-07:616-08

## МАРКЕР ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПОТЕНЦІАЛУ ПУХЛИНИ Ki-67 - ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПРИ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ПУХЛИНАХ

О. О. Литвиненко<sup>1</sup>, С. Г. Бугайцов<sup>1</sup>, О. О. Литвиненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ;

<sup>2</sup>Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Одним із механізмів пухлинної трансформації і прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу і активацією проліферації [1, 2, 3]. Дослідження в області біологічної хімії та молекулярної біології відкривають нові можливості лікування злоякісних новоутворень (ЗН), що ґрунтуються на генетичній характеристиці кожної пухлини. Біологічні особливості пухлини, молекулярні маркери, можуть допомогти в прогнозуванні результату захворювання і в індивідуалізації лікування [4].

Прогностична роль багатьох факторів залишається предметом дискусій. Особливе значення має рівень протеїнів, що регулюють клітинний цикл і ініціюють проліферацію, таких як маркер проліферації Ki-67. Ступінь злоякісності і диференціювання багато в чому визначається проліферативною активністю пухлинних клітин, але традиційний підрахунок мітотичної активності не відображає проліферативний потенціал пухлини, так як власне мітоз займає декілька годин (що може візуалізуватись при рутинному дослідженні), а підготовка до нього – біля 24 годин. В зв'язку з чим вивчення негістонового протеїну Ki-67 (маркера проліферації), який експресується у всіх клітинах, що вийшли із G0 фази, представляється актуальним і дає можливість визначити саме «прихований» проліферативний потенціал даної пухлини і судити про ступінь злоякісності, а також розподілити пацієнтів на групи з відносно благоприємним і неблагоприємним прогнозом [5, 6, 7].

Існує багато способів візуалізації і оцінки проліферативної активності клітин – підрахунок мітотичного показника при звичайному гістологічному дослідженні, аналіз включення радіонуклідів, імуногістохімічне виявлення пула проліферуючих клітин та ін. Імуногістохімічне визначення проліферативного індекса є на сьогоднішній день найбільш оптимальним способом, який вдало поєднує високу інформативність і мінімальні економічні затрати, оскільки маркери виявляють не тільки клітини які знаходяться в мітозі, але й клітини, що знаходяться і в процесі підготовки до поділу і таким чином свідчать про проліферативний потенціал пухлини [8, 9, 10].

В останні роки активно вивчається можливість побудови прогнозу виживаності та метастатичного потенціалу пухлин різної локалізації на основі інтенсивності експресії білків, що безпосередньо приймають участь в процесі поділу клітин, оскільки інтенсивність пухлинного росту визначається об'ємом проліферуючого клітинного пула. Одним із маркерів проліферації клітин є Ki-67 [13, 14].

Ki-67 антиген, який експресується в ядрах клітин на протязі всіх фаз клітинного циклу, крім G0, і є чутливим маркером проліферативної активності в пухлині. В нормальній тканині рівень експресії Ki-67 дуже низький. Згідно з багатьма даними, підвищена експресія відбувається в 20-50% пухлинних клітин. Вважають, що підвищення експресії свідчить про негативне прогностичне протікання захворювання, але з іншої сторони високий індекс Ki-67 пов'язаний з кращою відповіддю пухлини на стандартну хіміотерапію. Зміни рівня експресії Ki-67 може бути прогностичним фактором. Є логічним говорити, що проведене

лікування подавляє проліферацію пухлинних клітин, і відповідно експресія Ki-67 повинна знижуватись [11, 12, 15].

В 1996 році була опублікована перша робота відносно оцінки впливу проліферативної активності на ефективність лікування хворих раком молочної залози (РМЗ) [16]. В дослідження було включено 99 хворих на РМЗ, у яких експресію молекулярно-біологічних маркерів оцінювали до та після терапії (циклофосфан+метотрексат+5-фторурацил). Медіана рівня експресії Ki-67 знижувалась від 0,013% в першій біопсії до 4,5% після мастектомії, при цьому показники Her 2/neu і PE не змінювались.

Пухлини, які мають високу ступінь злоякісності також мають високий рівень проліферації і апоптоза. Такі дані вказують на спроможність швидкого клітинного обміну в пухлинах. Швидкий клітинний обмін в активно проліферуючих пухлинах може бути свідком їх агресивності. Пухлини з більш високим проліферативним індексом, що визначається як відношення Ki-67 позитивних клітин до загального числа клітин, як правило низько диференційовані. До такого висновку після проведеного цитологічного дослідження прийшли [17].

J. D. Jasquemier et al. [18] при дослідженні ряду молекулярно-біологічних маркерів, в тому числі і проліферативної активності у 201 хворій на РМЗ виявили, що рівень Ki-67 достовірно пророкує безрецидивну виживаність (БРВ) і загальну виживаність (ЗВ) при одно факторному аналізі і зберігає свою значимість при монофакторному аналізі.

P. J. Van Diest et al. [19] підраховали абсолютну кількість мітозів у 10 полях зору по периферії 2500 зразків пухлин МЗ. У 586 хворих на РМЗ було оцінено прогностичне значення індекса мітотичної активності (МАІ). Пацієнтки не отримували системної терапії і не мали метастазів у пахвових лімфатичних вузлах (НО). З'ясувалось, що МАІ, як і розмір пухлини є незалежним прогностичним фактором, який характеризує тривалість життя хворих. Серед хворих МАІ < 10 померли від РМЗ за період спостереження – 6,1%, в той час як в групі хворих з МАІ > 10% померли 28,3%.

Встановлена пряма кореляція між маркером проліферації Ki-67 і ступенем злоякісності пухлини, а також мітотичним індексом [20, 23].

В літературі є дані відносно впливу Ki-67 при призначенні системної терапії у хворих на РМЗ. За результатами дослідження в групі пацієнток з естроген експресуемими пухлинами і високим індексом Ki-67 доцільно додавати доцетаксел до епірубіцину та 5-фторурацилу при адьювантній хіміотерапії [21, 22, 24].

Не зважаючи на високу прогностичну і пророцьку цінність Ki-67, існує багато проблем в визначенні рівня експресії даного маркера. Деякі автори повідомляють про високу варіабельність індекса Ki-67 між різними лабораторіями, що залежить від вибору антитіл, методики в проведення ІГХ - дослідження і способів підрахунку експресії.

Виділяють декілька варіантів локалізації Ki-67 у ядрах пухлинних клітин: нуклеолярний / перинуклеолярний (G1 – фаза клітинного циклу), нуклеоплазменний (S/G2 фази клітинного циклу) та перихромосовний (M – фаза клітинного циклу). Дана різниця в експресії маркера на протязі клітинного циклу крім інших факторів, призводить до значних розбіжностей в методах оцінки його рівня [11].

Дослідження експресії Ki-67 необхідно проводити по операційному матеріалу, навіть в тих випадках коли перед початком лікування було виконано ІГХ – дослідження біопсійного матеріалу.

Особливості експресії, молекулярного маркера проліферації Ki-67, активно вивчаються при багатьох злоякісних новоутвореннях: раку молочної залози [25, 26, 27], пухлинах легенів [28], первинному раку печінки [6], раку яєчників [7], неоплазіях щитоподібної залози [29] та інших органів. Ці показники також широко використовуються в клінічній онкології для прогнозування протікання захворювання і ефективності хіміотерапії. Нажаль при саркомах м'яких тканин експресія ядерного білку Ki-67 вивчена погано. Досі не вивчені показники Ki-67 як прогностичного фактору при місцево розповсюджених саркомах м'яких тканин [30, 31].

Визначення рівня експресії Ki-67 відіграє важливе значення в розмежуванні молекулярних підтипів РМЗ. Відносно рівня порогового значення постійно ведуться активні дискусії, незважаючи на те, що в рекомендаціях ASCO встановлено порогове значення в 20%. Деякі автори продовжують використовувати порогове значення 14%, вважають, що воно краще відображає прогноз пухлини і відповідь на терапію. Проліферативну активність в пухлинах

МЗ, відповідно до рекомендацій [32], оцінюють по градаціям ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 20\%$  пухлинних клітин), в зв'язку з чим, експресія Ki-67 більше ніж у 20% пухлинних клітин, розглядається як неблагоприємний фактор.

Стосовно сарком м'яких тканин то до теперішнього часу не розроблені стандартні критерії розподілу відносно ступеню проліферативної активності. В ряді досліджень точною розподілу є 10% Ki-67 позитивних клітин, в інших -20%, в третій за критерій вибрано 30% Ki-67 позитивних клітин [33]. В деяких дослідженнях розподіл хворих іде на групи <10% від 11 до 25%; від 26 до 50% і >50% [34].

Ми проаналізували рівень експресії Ki-67 в злоякісних пухлинах МЗ у 33 пацієнток різної вікової категорії та у 15 пацієнтів із злоякісною фіброзною гістіоцитомою (ЗФГ) м'яких тканин кінцівок віком від 18 до 70 років; серед них 7 чоловіків і 8 жінок. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено гістологічно. Визначення Ki-67 виконували імуногістохімічним методом; даний показник було вивчено у тридцяти двох пацієнток. В нашому дослідженні всі пацієнтки, хворі РМЗ в залежності від рівня експресії Ki-67 розподілені на 4 групи. Показники індексу активної проліферації знаходились в межах від 2% до 70%. Так, показник експресії Ki-67 був на рівні до 5% у 5 хворих або 14,3% від загальної кількості обстежених; на рівні 10-15% він був у двох хворих (6,1%); на рівні 20-25% - у сімох пацієнток (21,2%). Вище 25% - від 30% - до 70% цей показник знаходився у дев'ятнадцяти хворих (57,6%). Ці дані свідчать, що у більш ніж половини хворих діагностовано високий індекс проліферації клітин пухлини, тобто клітин з активним поділом.

Серед сімох хворих, у яких індекс активної проліферації становив до 15%, ступень диференціювання пухлини був високий (G1); у п'яти хворих -14,3% і помірно диференційованим (G2) - у двох (6,1% від загальної кількості пацієнток, що обстежені). У одній пацієнтки діагностовано помірно диференційована (G2) карциносаркома МЗ з індексом проліферації на рівні 5%. У сімох пацієнток, де Ki-67 був на рівні 20-25%, шість пацієнток мали помірно диференційовану пухлину (18,2%) і лише у одній хворій пухлина мала низький ступень диференціювання (G3) - 3,0%. У групі хворих, де індекс проліферативної активності становив 30-70% - низький ступень диференціювання (G3) пухлин діагностовано у дванадцяти пацієнток (36,6%), та у сімох (21,2%) хворих пухлини відносились до помірного ступеню диференціювання. Категорія T4 діагностовано у дев'яти (27,3%) хворих, T3 у одного (3%), T2 - у сімох (21,2%) і T1 - у двох (6%) хворих. Наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів відмічено у 15 хворих (45,5%), що дає можливість говорити про наявність місцево розповсюдженого процесу. Метастатичні ураження інших органів в даній групі хворих на період встановлення діагнозу виявлено у трьох жінок, що склало 9,1% від загальної кількості обстежених.

Серед пацієнтів, де рівень Ki-67 становив до 5%, категорія T2 діагностовано у трьох (9,1%) хворих, T3 - у двох (6,06%). Ураження регіонарних ЛВ діагностовано у **одній пацієнтки** з категорією T2 і **одного** - з категорією T3. У двох хворих, де рівень Ki-67 відповідає показнику 10-15%, у одного з них розмір первинної пухлини відповідав критерію T1, а у другого - T2. Ураження регіонарних ЛВ у обох хворих було 6,06%. У пацієнтів, де показники Ki-67 відповідали рівню 20 - 25%, категорія T1 та T3 діагностовано у одного хворого (3,03%), T2 - у трьох (9,1%) і T4 у двох (6,06%). Ураження регіонарних ЛВ відмічено у всіх сімох пацієнтів, тобто у 21,2%. Наявність віддалених метастатичних новоутворень у пацієнтів, що мали Ki-67 на рівні до 25% на період встановлення діагнозу не виявлено.

Показники індексу активності проліферації у хворих ЗФГ МТ стегна були в межах від 5 до 27%. У шести хворих з первинними формами саркоми показники Ki-67 були в межах 5 - 12%. Два пацієнти мали високий ступень диференціювання (G1) клітин пухлини і показники Ki-67 були на рівні 5%. У одного хворого діагностовано категорію T1a, у одного T1b. У трьох пацієнтів показники Ki-67 знаходились на рівні 7 - 10%, ступень диференціювання клітин у них був помірний (G2). У одного розмір і локалізація новоутворення відповідала категорії T1a, одного T2a і одного - T2b. Ще у одного пацієнта показник Ki-67 був на рівні 12%. Розмір пухлини відповідав категорії T2b і ступень диференціювання клітин - низький (G3). У зазначеної групи пацієнтів метастатичні ураження регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених метастатичних новоутворень в інших органах не відмічено.

У дев'яти пацієнтів з рецидивними формами ЗФГ показники Ki-67 знаходились в межах 7 – 21%. Вісім хворих мали низький ступень диференціювання клітин і один – помірний. Сім пацієнтів відносились за розміром і локалізація пухлини до критерію T2в. У двох хворих критерій T встановити було не можливо, так як вони перенесли оперативне лікування за місцем проживання і ніяких відомостей відносно розміру первинної пухлини не було надано. Цифрові значення Ki-67 у них були в межах 13 і 15%. Пухлини мали низький ступень диференціювання.

Таким чином, експресія Ki-67 корелює з проліферацією і ступенем диференціювання пухлинної тканини, про що свідчать як наші особисті дані, так і численні дані світової літератури. Підвищений рівень експресії Ki-67, пов'язаний з негативним прогнозом протікання захворювання ЗФГ м'яких тканин низького ступеню диференціювання має більш високий рівень експресії Ki-67 в порівнянні з ЗФГ високого ступеню диференціювання. Таким чином, ЗФГ м'яких тканин мають різну проліферативну активність, як і пухлини МЗ в залежності від ступеня злоякісності пухлини. Показники проліферативної активності претендують на роль важливого показники у хворих на РМЗ і ЗФГ МТ в якості додаткового передбачуваного фактору в відношенні клінічного протікання захворювання.

Наведені дані стосовно оцінки додаткового маркеру біологічних властивостей пухлини для оптимізації і індивідуалізації лікування РМЗ та сарком м'яких тканин повинні активно використовуватись при визначенні тактики лікування в онкологічних клініках.

### Література:

1. Ермилова Д. В. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3., №1. - С. 15-20.
2. Бондарева В. А., Шпонька И. С. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и P53 в опухолях молочной железы // Морфология – 2007. - Т.1, №1. - С. 40 - 44.
3. Гриневич Ю. А., Юринова Л. Г. Маркеры опухолевого роста. – Київ: Здоров'я, 2013. – 199 с.
4. Щуров Н. Ф., Пашенко С. Н., Баранчук С. В., Часовский А. С. Иммуногистохимические факторы прогноза в индивидуализации лечения больных раком молочной железы // Сучасні медичні технології. – 2012, №3. - С. 29 - 33.
5. Мацко Д. Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д. Е. Мацко, К. В. Шелихова // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №4. – С. 182 - 187.
6. Ищенко Р. В., Андреева М. А., Яковлева Е. В., Ищенко К. Б. Иммуногистохимический анализ первичного рака печени / Злокачественные опухоли. – 2016. - №3. - С. 44 - 53
7. Михановский А. А., Харченко Ю. В., Долгая О. В. Перспективы использования молекулярных маркеров при раке яичников. / Міжнародний медичний журнал. – 2015. - №4. - С. 61 - 65
8. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань: Изд-во КМУ, 2004. – 452 с.
9. Goradini D., Diadone M. Biomolecular prognostic factors in breast cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16, N 1. - P. 49 - 55
10. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule – a cytohistological and radionuclide scintigraphic study / M. Choudhury, S. Singh, S. Agarwal // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2011. – N54(3). – P. 472 - 475.
11. Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Пожарский К. М. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. – М.: Практическая медицина, 2014. – 176 с.
12. Walker R. A. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer // J. Clin. Pathol. - 2008. - Vol. 61, N6. – P. 689 - 696.
13. Алексинский В. С., Басинский В. А. Анализ взаимосвязи экспрессии маркеров клеточного цикла с морфологическими параметрами и прогнозом заболевания при меланоме кожи // Евразийский онкологический журнал. - 2016. - № 3. - С. 621 - 628.
14. Двораковская И. В., Ариэль Б. М., Платонова И. С. Солитарная фиброзная опухоль грудной полости // Пульмонология. - 2014. - №5. - С. 20 - 26.

15. Nieto M. A. EMT in development and disease // *Int. J. Dev. Biol.* – 2009. – Vol. 53, N8-10. - P. 1541-1547.
16. Bottini A., Berruti A., Bersiga A. Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki-67 labelling index, c-erb B-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumours // *Anticancer Res.*- 1996.- Vol.16. - P. 3105-3110.
17. Taniguchi E., Yang Q. Tang W. Cytologic grading of invasive breast carcinoma // *Acta Gytologica.*- 2000. - Vol. 44. - P. 587 - 591.
18. Jacquemier J. D., Penault – Llorca F. M., Bertucci F. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis // *J. Path.* - 1998.- V. 184.- P. 130 - 135.
19. Van Diest P. J., Baak J. A. Selection of high risk lymph node negative breast cancer patients for chemotherapy can be done with the mitotic activity index (MAI). Program and abstracts of the 23<sup>rd</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium.- San Antonio, 6-9, December, 2000 // *Breast cancer Res. Treat.* - 2000. - Vol. 64, N26. - Abstr 4.
20. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin – based neoadjuvant chemotherapy / Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L. [et.al.] // *J.Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17(2). – P. 441 - 444.
21. Ki 67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor positive breast cancer / Penault –Lorca F., Andre F., Sagan C. [et.al.] // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. – 27(17). - P. 174 - 183.
22. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node – negative breast cancer / Viale G., Regan M. M., Mastropasqua M. G. [et.al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 100(3). – P. 207 - 212.
23. Proliferation marker predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinom as treated by anthracycline – based preoperative chemotherapy / Vincent – Salomon A., Rousseau A., Jouve M. [et.al.] // *Eur J Cancer.* – 2004. – Vol. 40(10). – P. 1502-1508.
24. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node – positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001trial / Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. [et.al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(8). – P. 1168 – 1176.
25. Апанович Н. В., Щубин В. П., Коротаева А. А. Современные молекулярно – генетические маркеры рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2011. - №1. – С. 19 - 28.
26. Клименко В. В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2015.- 144 с.
27. Taneja S., Sidhu R. Khurana A. MRI appearance of florid cystic endosalpingiosis of the uterus: a case report // *Korean J. Radiol.* - 2010. – Vol. 11(4). – P. 476 - 479.
28. Василенко И. В., Борзенко Б. Г., Бакурова Е. М. Пролиферация опухолевых клеток, ангиогенез, особенности метаболизма при эпителиально-мезинхимальной трансформации рака легкого // *Питання експериментальної та клінічної медицини: Збір статей.* - 2013. - Вип. 17, Т.2. - С. 160 - 164.
29. Хазієв В. В., Сорокіна І. В. Експресія онкомаркерів Ki-67 і P53 у фолікулярних неоплазіях щитовидної залози // *Теоретична і експериментальна медицина.* – 2013.- №2(59). - С. 77 - 81.
30. Хусейнов З. Х., Зиқиряходжаев Д. З. Фактори прогноза при местно распространённых саркомах мягких тканей // *Доклады Академии наук Республики Таджикистан.* – 2009. - Т.52, №6. - С. 486 - 491.
31. Базанов К. В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. - №6. – С. 34 - 37.
32. Fitzgibbons M. Prognostic factors in breast cancer // *Arch. Pathol. Lab Med.* – 2000. – Vol. 124. – P. 966 - 978.
33. Кешта Р. А., Степанова Е. В., Лишпицер М. Р. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при саркомах мягких тканей// *Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН.* – 2002. – Т.13, №4. – С. 6 - 13.

34. Ботороев Ю. К., Кислицына Л. Ю. Значение оценки пролиферативной активности опухолей мягких тканей на цитологических препаратах // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №6. - С. 154 - 156.

#### References:

1. Ermilova DV The role of modern pathomorphology in the characteristics of breast cancer // Practical oncology. - 2002. - Т. 3., №1. - P. 15-20.
2. Bondareva VA, Shponka IS Significance of prognostic markers of tumor progression of Ki-67 and P53 in breast tumors // Morphology - 2007. - Т.1, №1. - P. 40 - 44.
3. Grinevich Yu. A., Yuginova LG Markers of tumor growth. - Київ: Здоровья, 2013. - 199 с.
4. Shchurov NF, Pashchenko SN, Baranchuk SV, Chasovskiy AS Immunohistochemical factors of prognosis in the individualization of treatment of patients with breast cancer // Suhchadny medichnyi tehnologii. - 2012, №3. - P. 29 - 33.
5. Matsko DE Modern methods in practical oncomorphology / DE Matsko, K. V. Shelikhova // Practical oncology. - 2007. - Т.8, №4. - P. 182 - 187.
6. Ishchenko R. V., Andreeva MA, Yakovleva E. V., Ischenko K. B. Immunohistochemical analysis of primary liver cancer / Malignant tumors. - 2016. - № 3. - P. 44 - 53
7. Mikhanovsky AA, Kharchenko Yu. V., Dolgaya OV Prospects for the use of molecular markers in ovarian cancer. / The international medical journal. - 2015. - № 4. - P. 61 - 65
8. Petrov SV, Raikhlin NT Manual on Immunohistochemical Diagnosis of Human Tumors. - Kazan: Publishing house of CMU, 2004. - 452 p.
9. Goradini, D., Diadone, M. Biomolecular prognostic factors in breast cancer, Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 16, N 1. - P. 49-55
10. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule - a cytohistological and radionuclide scintigraphic study / M. Choudhury, S. Singh, S. Agarwal // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2011. - N54 (3). - P. 472-475.
11. Frank GA, Zavalishina L.E., Pozharsky K. M. Breast cancer. Morphological diagnostics and genetics. - Moscow: Practical medicine, 2014. - 176 p.
12. Walker, R. A. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. J. Clin. Pathol. - 2008. Vol. 61, N6. - P. 689 - 696.
13. Aleksinsky VS, Basinsky VA Analysis of the relationship between the expression of markers of the cell cycle with morphological parameters and the prognosis of the disease in melanoma of the skin // Eurasian oncology journal. - 2016. - No. 3. - P. 621 - 628.
14. Dvorakovskaya IV, Ariel BM, Platonova IS Solitary fibrous tumor of the thoracic cavity // Pulmonology. - 2014. - №5. - P. 20 - 26.
15. Nieto, M.A. EMT in development and disease, Int. J. Dev. Biol. - 2009. - Vol. 53, N8-10. - P. 1541-1547.
16. Bottini A., Berruti A., Bersiga A. Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki-67 labelling index, c-erb B-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumors // Anticancer Res. - 1996. - Vol. 16. - P. 3105-3110.
17. Taniguchi E., Yang Q. Tang W. Cytologic grading of invasive breast carcinoma // Acta Cytologica. - 2000. - Vol. 44. - P. 587-591.
18. Jacquemier J. D., Penault-Llorca F. M., Bertucci F. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis // J. Pathol. - 1998. - V. 184. - P. 130 - 135.
19. Van Diest, P.J., Baak, J. A. Selection of high-risk lymph node negative breast cancer patients for chemotherapy can be done with the mitotic activity index (MAI). Program and Abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 6-9, December, 2000 // Breast cancer Res. Treat. - 2000. - Vol. 64, N26. - Abstr 4.
20. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy / Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L. [et.al.] // J.Clin Oncol. - 1999. - Vol. 17 (2). - P. 441-444.
21. Ki 67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor positive breast cancer / Penault-Lorca F., Andre F., Sagan C. [et.al.] // J Clin Oncol. - 2009. - Vol. - 27 (17). - P. 174 - 183.

22. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer / Viale G., Regan M. M., Mastropasqua M. G. [et.al.] // *J Natl Cancer Inst.* - 2009. - Vol. 100 (3). - P. 207 - 212.
23. Proliferation marker prediction of the pathological response and disease of patients with breast carcinoma as treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy / Vincent-Salomon A., Rousseau A., Jouve M. [et.al.] // *Eur J Cancer* . - 2004. - Vol. 40 (10). - P. 1502-1508.
24. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in a node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001trial / Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. [et.al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - Vol. 27 (8). P. 1168-1176.
25. Apanovich N. V., Shchubin V. P., Korotaeva A. A. Modern molecular-genetic markers of breast cancer // *Tumors of the female reproductive system.* - 2011. - №1. - P. 19 - 28.
26. Klimenko VV Molecular markers of the effectiveness of preoperative chemotherapy of locally-distributed breast cancer: Dis. ... cand. honey. sciences. - St. Petersburg, 2015.- 144 p.
27. Taneja S., Sidhu R. Khurana A. MRI appearance of florid cystic endosalpingiosis of the uterus: a case report // *Korean J. Radiol.* - 2010. - Vol. 11 (4). - P. 476 - 479.
28. Vasilenko IV, Borzenko BG, Bakarova EM Proliferation of tumor cells, antigenogenesis, features of metabolism in epithelial-mesenchymal transformation of lung cancer // *Pittance of Experimental and Clinical Medicine: Zbir. articles.* - 2013. - Vip. 17, T.2. - P. 160 - 164.
29. Khaziev V. V., Sorokin I. V. Expression onkomarkeriv Ki-67 and P53 in follicular neoplasia of the thyroid gland // *Theoretical and experimental medicine.* - 2013.-? 2 (59). - P. 77 - 81.
30. Khuseinov Z. Kh., Zikirjahodjaev DZ Factors of prognosis for locally distributed soft tissue sarcomas // *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan.* - 2009. - T.52, №6. - P. 486 - 491.
31. Bazanov K. V. Research of the rate of growth of recurrent and metastatic soft tissue sarcomas // *Modern problems of science and education.* - 2014. - №6. - P. 34-37.
32. Fitzgibbons M. Prognostic factors in breast cancer // *Arch. Pathol. Lab Med.* - 2000. - Vol. 124. - P. 966 - 978.
33. Keshta RA, Stepanova EV, Lishpitser MR Expression of molecular-biological markers in soft tissue sarcoma // *Vestnik RONTs im. Blokhin RAMS.* - 2002. - T.13, №4. - P. 6 - 13.
34. Botoroev Yu.K., Kislitsyna L.Yu. Value of evaluation of proliferative activity of soft tissue tumors on cytological preparations // *Siberian Medical Journal.* - 2011.- № 6.- With. 154 - 156.