

## Оценка индекса Ki67 при раке молочной железы с применением визуальной методики global

И.М. Тележникова<sup>1,2</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, В.В. Кометова<sup>3</sup>, С.Г. Хомерики<sup>1</sup>,  
Н.С. Карнаухов<sup>1</sup>, Е.И. Хатькова<sup>1</sup>, Г.Р. Сетдикова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Неоадьювантная терапия (НАТ) предоставляет возможность *in vivo* оценить чувствительность первичной опухоли к системной терапии. Тем не менее результаты клинического значения Ki67 в качестве прогностического фактора эффективности химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) до сих пор противоречивы. На совещании Международной рабочей группы по интерпретации Ki67 при РМЖ (IKWG), состоявшемся в октябре 2019 года, рекомендации включили в себя разработку стандартизированной методики визуальной оценки global, которая предлагается к внедрению. Цель исследования – оценить клиническую значимость Ki67 у пациенток при РМЖ с применением методики визуальной интерпретации global.

*Материалы и методы.* Материалом исследования послужили готовые гистологические блоки биопсийного и послеоперационного материала от 32 пациенток с РМЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию. Проведен анализ динамики экспрессии Ki67 у пациенток с остаточной опухолью. Оценены корреляции клиничко-морфологических признаков и Ki67. Индекс Ki67 определялся как общее среднее значение по методике global. Для повышения точности оценки в качестве вспомогательного инструмента применялось приложение для смартфонов Ki67 scoring app.

*Результаты.* При исследовании индекса Ki67 до проведения НАТ медианное значение составило 75,0% (34,8–85,0), после нее – 1,0% (0,0–6,2) ( $p < 0,0001$ ). В группе с наличием остаточной опухоли значение Ki67 было статистически значимо ( $p = 0,0077$ ) ниже [36% (30–75)] по сравнению с группой без остаточной опухоли [85% (78,8–90)].

*Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют о том, что значение Ki67 до НАТ является сильным прогностическим фактором ее эффективности. Положительные исследования с использованием маркера Ki67 для сопутствующей диагностики могут рассматриваться в качестве правильного диагностического вектора только при соблюдении строгой аналитической валидности.

**Ключевые слова:** Ki67, рак молочной железы, неоадьювантная терапия, методика global, IKWG, Ki67 scoring app

**Для корреспонденции:** Инесса Михайловна Тележникова. E-mail: inessatelezchnikova@gmail.com

**Для цитирования:** Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Кометова В.В., Хомерики С.Г., Карнаухов Н.С., Хатькова Е.И., Сетдикова Г.Р. Оценка индекса Ki67 при раке молочной железы с применением визуальной методики global. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):36–43. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.36-43.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 22.08.2022. Получена после рецензирования 05.09.2022. Принята в печать 12.12.2022.

## Visual assessment of the Ki67 index in breast cancer using the global scoring

И.М. Тележникова<sup>1,2</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, В.В. Кометова<sup>3</sup>, С.Г. Хомерики<sup>1</sup>,  
Н.С. Карнаухов<sup>1</sup>, Е.И. Хатькова<sup>1</sup>, Г.Р. Сетдикова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Neoadjuvant therapy (NAT) provides an *in vivo* assessment of primary tumor sensitivity to systemic therapy. However, the data on Ki67 clinical significance as a prognostic factor for the

effectiveness of chemotherapy in breast cancer (BC) cause controversy. The International Ki67 Interpretation Workgroup for Breast Cancer (IKWG) meeting held in October 2019, recommended developing a standardized methodology for visual global scoring, which is proposed to be used in clinical practice. The aim of the study was to assess the clinical significance of Ki67 using visual global scoring in BC.

**Materials and methods.** The study included 32 patients with proven BC that received preoperative neoadjuvant therapy. We studied paraffin histological blocks, analyzed the Ki67 expression over time in patients with residual tumors, and assessed the correlations of clinical and morphological signs before treatment. Ki67 was determined as the overall average with global scoring. The Ki67 scoring app for smartphones was used as an auxiliary tool to increase the accuracy.

**Results.** The median value of the Ki67 index before NAT was 75.0% (34.8–85.0) and after the therapy it was 1.0% (0.0–6.2) [ $p < 0.0001$ ]. The Ki67 value was significantly lower ( $p = 0.0077$ ) [36% (30–75)] in the presence of residual tumor compared to that in patients without it [85% (78.8–90)].

**Conclusion.** The Ki67 index before NAT is a strongly prognostic factor of its effectiveness. The research of the Ki67 marker for concomitant diagnosis, which showed prognostic Ki67 role, can be considered as a correct diagnostic vector, only if strict analytical validity is observed.

**Keywords:** Ki67, breast cancer, neoadjuvant therapy, global scoring, IKWG, Ki67 scoring app

**Corresponding author:** Inessa M. Telezhnikova. E-mail: inessatelezhnikova@gmail.com

**For citation:** Telezhnikova I.M., Zhukova L.G., Kometova V.V., Khomeriki S.G., Karnaukhov N.S., Khatkova E.I., Setdikova G.R. Visual assessment of the Ki67 index in breast cancer using the global scoring. Clin. exp. morphology. 2023;12(2):36–43 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.36-43.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received 22.08.2022. Received in revised from 05.09.2022. Accepted 12.12.2022.**

## Введение

В настоящее время выбор лекарственной терапии рака молочной железы (РМЖ) основывается на его молекулярно-биологическом подтипе [1]. Одним из ключевых маркеров суррогатного определения молекулярного подтипа служит ядерный антиген Ki67 [2, 3]. Данный белок является самым широко применяемым в качестве маркера пролиферации. Неoadъювантная терапия (НАТ) перед оперативным лечением предоставляет уникальную возможность оценки чувствительности *in vivo* первичной опухоли к системной терапии [4]. Показано, что высокий уровень экспрессии Ki67 связан с увеличением рецидивов и худшей выживаемостью при РМЖ [5]. Были получены противоречивые результаты клинического значения Ki67 в качестве прогностического фактора эффективности химиотерапии [6–8]. В ряде исследований высокий уровень Ki67 коррелировал с хорошим ответом на НАТ. Тем не менее при многофакторном анализе не все исследования показали, что Ki67 выступает независимым предиктором полного морфологического ответа (pCR) [8–10]. Коллегами из Японии опубликована наглядная работа, посвященная роли фиксации [11]. Длительная фиксация вызывала постепенное снижение уровня экспрессии Ki67, в то время как недостаточная фиксация вызывала его значительное снижение. Чтобы предотвратить недостаточную фиксацию, образец следует доставлять в лабораторию патоморфологии строго в нативном виде.

Из-за отсутствия общепринятой стандартной методики подсчета уровня Ki67 комитет Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) определил, что доказательств, подтверждающих клиническую значимость примене-

ния этого биомаркера, недостаточно для того, чтобы рекомендовать рутинное использование Ki67 в прогностических целях [12]. Аналогичные данные отражены в действующем протоколе по тестированию биомаркеров при РМЖ (Version: 1.4.1.1, 2021) Коллегии американских патологов (College of American Pathologists, CAP), являющейся мировым лидером стандартизации ИГХ исследований [13, 14]. Необходимо отметить, что в современной гистологической классификации опухоли молочной железы Всемирной организации здравоохранения (2019) суррогатное молекулярное тестирование (IHC4-тест), включающее Ki67, не получило нормативного признания, в отличие от генетических тестов, используемых в клинической практике для прогнозирования риска рецидива заболевания у пациентов с ER+/HER2- РМЖ [15, 16]. При этом на 17-й Международной конференции по РМЖ St. Gallen в 2021 году генетическое тестирование рекомендовано экспертами лишь в отдельных случаях [17, 18].

В 2011 году была создана Международная рабочая группа по интерпретации Ki67 при РМЖ (International Ki67 in Breast Cancer Working Group, IKWG). Глобальной целью данной группы является определение аналитической и клинической валидности маркера Ki67 для рутинного применения в практике [19]. В 2016 году IKWG инициировала исследование, направленное на валидацию методики визуальной оценки Ki67, в котором приняли участие 22 лаборатории. Каждая лаборатория оценивала Ki67 с использованием трех различных методик:

- 1) отношение среднего количества позитивно окрашенных клеток к общему количеству клеток (unweighted global);

- 2) отношение среднего количества позитивно окрашенных клеток, умноженного на индекс суммы по каждой категории, к общему количеству клеток (weighted global);
- 3) горячая точка (hot-spot).

Лучшую воспроизводимость показали методики подсчета общего среднего значения без статистически значимой разницы между ними. По ним оценивают средний балл или долю позитивных клеток на всей доступной площади инвазивной опухоли в препарате. Оценка Ki67 выполняется одинаково, но окончательный подсчет индекса рассчитывается по разным формулам [20, 21].

На совещании IKWG в октябре 2019 года были оценены текущие данные аналитической валидности и клинической значимости Ki67 при РМЖ. Основное внимание IKWG уделялось интерпретации уже обработанных и окрашенных образцов. Консенсусные решения и рекомендации включили в себя следующее: 1) признание решающего значения преаналитического этапа; 2) разработка и внедрение стандартизированной методики визуальной оценки global; 3) обеспечение контроля качества; 4) признание Ki67 прогностическим маркером при ER+/HER2- T1-2 N0-1 РМЖ; 5) необходимость развития методов автоматизированного подсчета, что может помочь преодолеть некоторые существующие ограничения. IKWG рекомендует, чтобы образцы РМЖ для тестирования Ki67 обрабатывались в соответствии с руководящими принципами ASCO и CAP для HER2 и гормональных рецепторов [21].

Аналитической валидности сложно достигнуть из-за проблем стандартизации. Факторы, способствующие разногласиям между лабораториями, следующие: различия в методике окрашивания, разные методики подсчета. Суть проблемы сводится к тому, что достоверно интерпретировать клиническую значимость Ki67 по результатам исследований, где отсутствуют данные о методе и методике оценки Ki67, не представляется возможным [22].

Цель данной работы заключается в том, чтобы оценить клиническую значимость уровня экспрессии Ki67 у пациенток при РМЖ при соблюдении строгой аналитической валидности с применением методики визуальной интерпретации global, рекомендованной IKWG в 2020 году.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, выполненное на материале от 32 пациенток, проходивших лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова по поводу рака молочной железы за период с 2019 по 2020 год. Объектами исследования послужили готовые гистологические блоки

биопсийного и операционного материала после неоадьювантной химиотерапии. Критериями включения являлись соблюдение правильной фиксации образцов (образцы доставляли в лабораторию патоморфологии в течение часа после операции, строго в нативном виде, проводились макроскопическое исследование и вырезка нативного материала, размер фрагмента ткани в гистологических кассетах не превышал 18×15×4 мм, фрагменты фиксированы в 10% забуференном формалине в течение 24–48 часов); наличие парафиновых блоков, содержащих достаточный объем ткани для изготовления как минимум четырех репрезентативных срезов; клинические данные должны были содержать направительный диагноз и предоперационный эпикриз, сведения о проведенной неоадьювантной терапии. Критерии невключения: недостаточный объем ткани в опухолевых блоках для проведения исследования, отсутствие необходимых клинических данных. Критерии исключения: выявление выраженных дефектов фиксации, обезвоживания и обезжиривания образцов отобранных готовых парафиновых блоков при изготовлении гистологических и иммуногистохимических микропрепаратов. Добровольное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) подписано всеми участницами исследования. Исследование одобрено этическим комитетом МКНЦ (протокол от 26.01.2022). Проведен анализ динамики уровня экспрессии Ki67 у пациенток с остаточной опухолью. Оценены корреляции клинико-морфологических признаков и Ki67. Для гистологического исследования готовили срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования были использованы антитела ANTI-KI-67 (30-9) (Ventana, США). В готовом разведении флакон-дозатор емкостью 5 мл с антителом confirm anti-ki-67 содержит около 10 мкг (2 мкг/мл) моноклонального иммуноглобулина, время инкубации составило 16 минут, температура 37°C при использовании автоматического устройства для окрашивания гистологических препаратов BenchMark Series (Roche Diagnostics, Швейцария). Реакции проводили на иммуногистостейнере закрытого типа Ventana BenchMark Ultra (Roche Diagnostics, Швейцария) по протоколу, рекомендованному производителем. Препараты были отсканированы с помощью Panoramic 250 FLASH II system (3DHISTECH, Венгрия) с целью повышения точности измерения. Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 определялся как общее среднее значение по методике unweighted global, рекомендованной Международной рабочей группой по интерпретации Ki67 при РМЖ (IKWG, 2020). В исследовании применялась следующая формула:

$$\text{Невзвешенный показатель Ki67} = \frac{\text{Общее количество позитивно окрашенных опухолевых клеток в выбранных полях}}{\text{Общее количество всех опухолевых клеток в выбранных полях}} \times 100$$

### Описание методики визуального подсчета unweighted global

1. Оценить процентную долю ткани без инвазивной опухоли (нормальная ткань и карцинома *in situ*).

2. В инвазивном компоненте опухоли оценить процентную долю по каждой из четырех категорий уровня пролиферативной активности по Ki67 (высокий, средний, низкий, негативный) (рис. 1).

3. Этап присвоения количества репрезентативных полей. Выбрать четыре поля по алгоритму превалирования категории.

4. Посчитать долю позитивных клеток по методике «пишущая машинка» в четырех полях на 100 клеток (рис. 2) [20].

5. Поделить общее количество позитивных клеток на общее количество посчитанных клеток, применив формулу.

Для повышения точности оценки по методике global в качестве вспомогательного инструмента применялось приложение для смартфонов Ki67 scoring app (рис. 3). Оценку проводили два специалиста, один из которых прошел сертифицированный международный практический курс по интерпретации биомаркеров при РМЖ Breast Cancer Biomarker Workshop, Roche 2021, в заключение выносили консенсусное мнение. Значения Ki67 были выражены как процент положительных клеток в каждом наблюдении. Значение Ki67 в случаях с pCR было оценено как 0%.

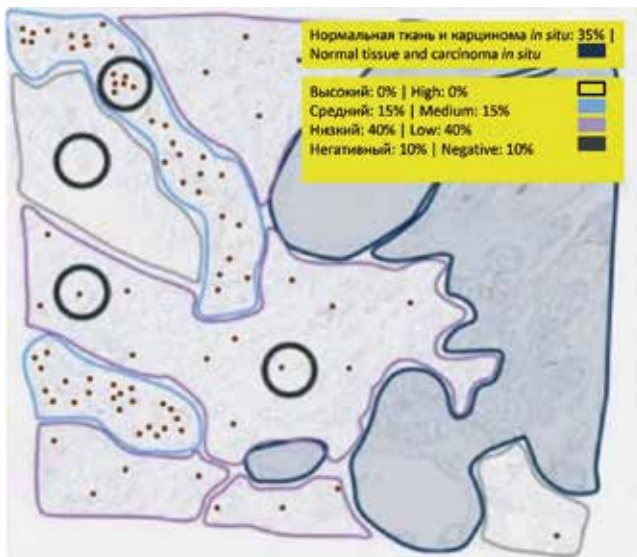


Рис. 1. Пример цифровой разметки в опухоли по методике визуального подсчета unweighted global. Нормальная ткань и карцинома *in situ* – 35%. Процентная доля инвазивного рака по каждой из четырех категорий уровня пролиферативной активности по Ki67: высокий – 0%, средний – 15%, низкий – 40%, негативный – 10%

Fig. 1. Digital mapping in a tumor using the unweighted global visual scoring. Normal tissue and carcinoma *in situ* – 35%. The percentage of invasive cancer in each of the 4 categories of Ki67 proliferative activity level: high – 0%, medium – 15%, low – 40%, negative – 10%

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (SD) и медианы (Q1; Q3), для качественных – в виде абсолютных и относительных частот. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между количественными переменными

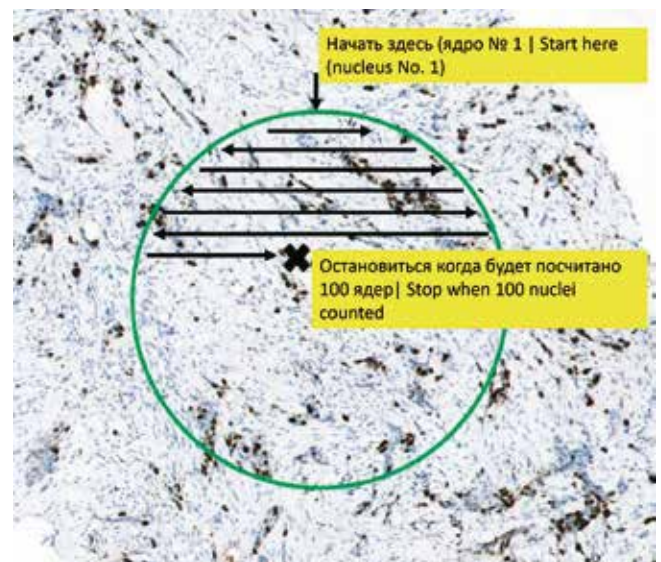


Рис. 2. Шаблон «пишущей машинки»,  $\times 400$

Fig. 2. “Typewriter” template,  $\times 400$

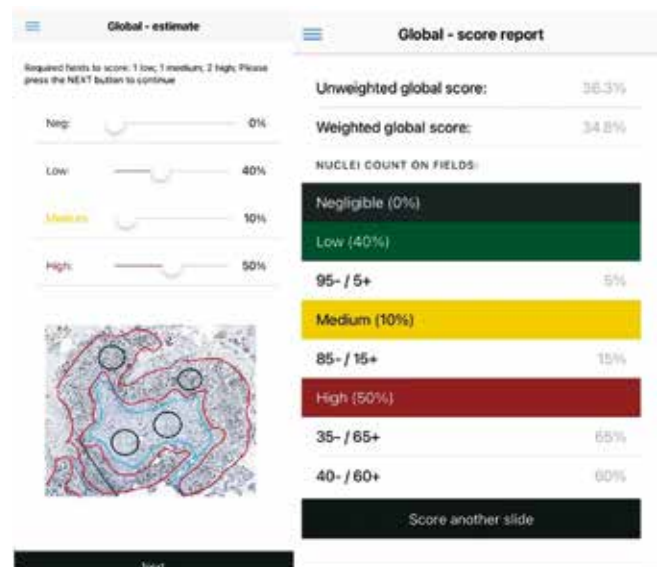


Рис. 3. Оценка уровня экспрессии Ki67 по методике unweighted global посредством вспомогательного инструмента Ki67 scoring app

Fig. 3. Assessment of the Ki67 expression level using the unweighted global method using the auxiliary Ki67 scoring app

использовался коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом, между ранговыми переменными – коэффициент корреляции  $\tau_B$  Кендалла с соответствующим 95% доверительным интервалом.

**Результаты**

В исследование вошли 32 пациентки с РМЖ. Средний их возраст составил  $52,5 \pm 9,4$  года, медианный возраст – 52,0 года (46,5; 58,2), распределение участниц исследования по возрасту представлено на рисунке 4. На рисунке 5 отображено распределение участниц исследования в отношении репродуктивного статуса. У большинства пациенток был диагностирован инвазивный протоковый рак – 29/32 случая (90,6%), кроме единичных случаев инвазивного долькового рака, инвазивного рака комбинированного строения и микропапиллярного рака. По ноттингемской системе (NGS) до проведения НАТ опухоль была отнесена к III степени у 10 пациенток (31,2%), II степени – у 20 (62,5%) и I степени – у двух (6,2%). В результате ИГХ исследования в большинстве случаев был диагностирован люминальный В HER2 негативный суррогатный молекулярный подтип рака (13 случаев, 40,6%), реже встречались тройной негативный (семь случаев, 21,9%), нелюминальный HER2-позитивный (шесть случаев, 18,8%) и люминаль-

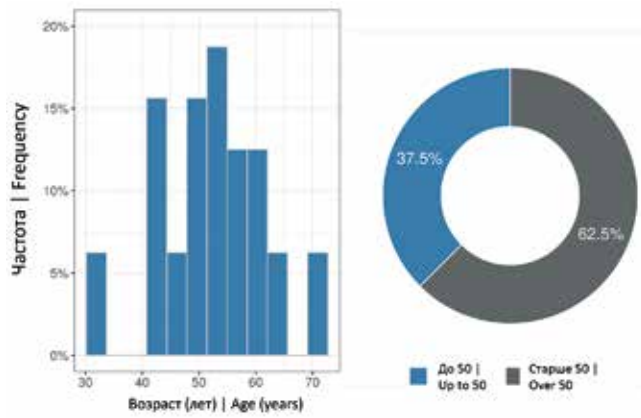


Рис. 4. Распределение пациенток по возрасту  
Fig. 4. Patients' distribution by age



Рис. 5. Репродуктивный статус участниц исследования  
Fig. 5. Patients' reproductive status

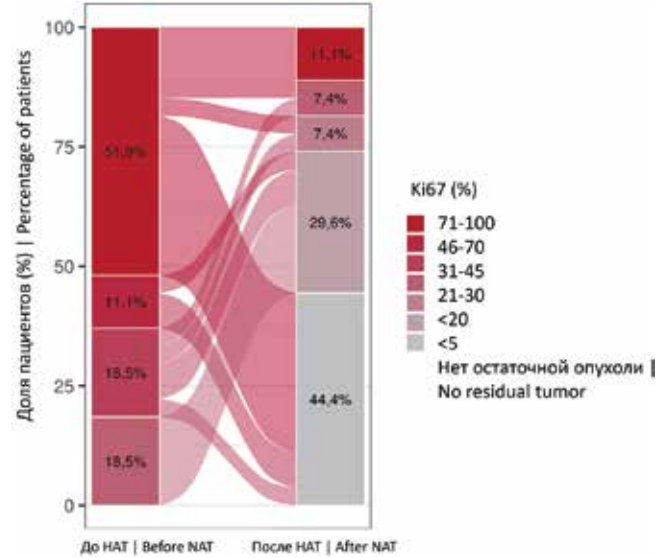


Рис. 6. Динамика уровня экспрессии Ki67  
Fig. 6. The Ki67 expression level over time

ный В HER2-позитивный (шесть случаев, 18,8%) подтипы. Класс RCB (Residual Cancer Burden) определен как 0 у 12 пациенток (37,5%), I – в четырех случаях (12,5%), II – в 15 случаях (46,9%), III – в одном случае.

При исследовании уровня экспрессии Ki67 (рис. 6) до проведения НАТ медианное значение составило 75,0% (34,8; 85,0), после нее – 1,0% (0,0; 6,2) ( $p < 0,0001$ ). В таблице представлены результаты характеристик пациенток в зависимости от наличия остаточной опухоли после НАТ. Выявлено статистически значимо большее значение Ki67 до проведения НАТ у пациенток без остаточной опухоли (рис. 7). В случае наличия остаточной опухоли значение Ki67 до НАТ было статистически значимо ( $p = 0,0077$ ) ниже (36%, 30–75) по сравнению с наблюдениями без остаточной опухоли (85%, 78,8–90).

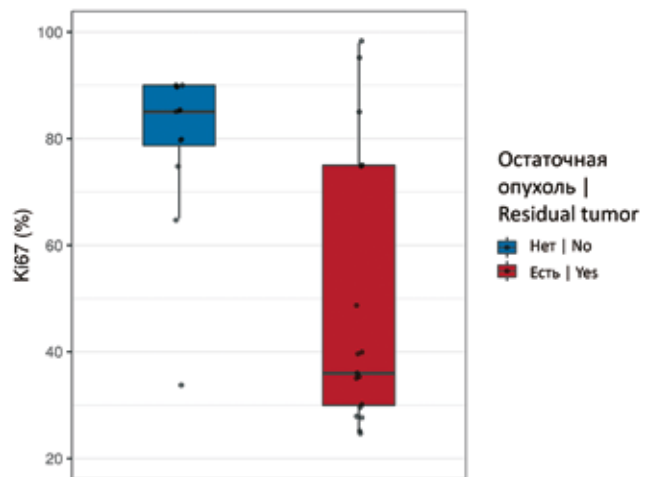


Рис. 7. Уровень Ki67 у пациенток с остаточной опухолью и без нее

Fig. 7. Ki67 levels in patients with and without residual tumor

Результаты сравнительного анализа характеристик пациенток в зависимости от наличия остаточной опухоли после НАТ | Results of a comparative analysis of patient characteristics depending on the presence of residual tumor after NAT

Характеристика   Characteristics		Остаточная опухоль   Residual tumor		p
		нет   no	есть   yes	
Возраст   Age		50,6 (7,7) 51,5 (48,5; 53,5)	53,4 (11,1) 53,0 (44,0; 59,0)	0,3988
Репродуктивный статус   Reproductive status	репродуктивный возраст   reproductive age	4/12 (33,3%)	6/17 (35,3%)	0,6629
	пременопауза   premenopause	1/12 (8,3%)	–	
	менопауза до 5 лет   menopause up to 5 years	4/12 (33,3%)	4/17 (23,5%)	
	менопауза больше 5 лет   menopause more than 5 years	3/12 (25,0%)	7/17 (41,2%)	
Степень злокачественности по ноттингемской системе   Nottingham grading system	I	–	2/17 (11,8%)	0,7009
	II	8/12 (66,7%)	11/17 (64,7%)	
	III	4/12 (33,3%)	4/17 (23,5%)	
Ki67 (%)		79,1 (16,0) 85,0 (78,8; 90,0)	48,8 (25,8) 36,0 (30,0; 75,0)	0,0077
Ki67 диапазон (%)   Ki67 range (%)	21–30	–	5/17 (29,4%)	0,0215
	31–45	1/12 (8,3%)	6/17 (35,3%)	
	46–70	2/12 (16,7%)	1/17 (5,9%)	
	71–100	9/12 (75,0%)	5/17 (29,4%)	

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что значение уровня Ki67 до неoadьювантной химиотерапии является сильным прогностическим фактором ее эффективности независимо от суррогатного молекулярного подтипа опухоли. Пациентки с высоким уровнем пролиферации в опухоли могут быть кандидатами для неoadьювантной химиотерапии. В многочисленных исследованиях показатель пролиферации опухоли был связан с прогнозом и чувствительностью к химиотерапии. Все мультигенные прогностические тесты, используемые при РМЖ, включают набор генов, связанных с пролиферацией, такие как *MKI67*. Ki67 является количественной мерой пролиферации, и более высокие уровни экспрессии Ki67 также ассоциируются с лучшим ответом на НАТ и худшей выживаемостью. Следует отметить, что этот показатель не изучался как предиктор адьювантного режима химиотерапии в крупных клинических испытаниях. Также в клинических исследованиях прогностического и предиктивного значения Ki67 использовали разные критерии оценки. В отличие от ER или HER2 маркер Ki67 не является бимодальным, и не существует установленного порога для определения высокого или низкого порогового уровня Ki67, что затрудняет интерпретацию данных литературы. Межлабораторная вариабельность в оценке Ki67 и отсутствие стандартов оценки еще больше препятствуют установлению универсального порога Ki67, поэтому использование его в клинической практике в настоящее

время вызывает много споров и вопросов. В последнее десятилетие IKWG пыталась стандартизировать тестирование Ki67. В 2021 году IKWG и эксперты по первичной терапии раннего РМЖ в Санкт-Галлене сообщили, что уровни экспрессии Ki67 5% и 30% могут быть достоверно интерпретированы как низкий и высокий, клиническая значимость промежуточной зоны между этими пороговыми значениями остается неизвестной. Кроме того, большинство исследований Ki67 было проведено с использованием образцов преимущественно от женщин в постменопаузе 1–2-й стадии. Остается неясным, можно ли экстраполировать эти результаты на женщин в пременопаузе или пациенток с более высокой стадией РМЖ. Учитывая описанные выше проблемы с количественной оценкой уровня экспрессии Ki67, использование Ki67 для руководства при проведении НАТ остается исследовательским вопросом [23]. Необходимо также понимать, что правильная фиксация операционного образца критически важна для стандартной оценки Ki67. ASCO не рекомендует рутинное тестирование Ki67 вследствие трудностей, возникающих на аналитическом этапе иммуногистохимического исследования. Из-за проблем стандартизации достаточно сложно достичь аналитической валидности. Решить существующие проблемы преаналитического этапа важно, так как аналитическая достоверность интерпретации маркера Ki67 необходима для выбора правильного и оптимального лечения при РМЖ. Чувствительность к химиотерапии не зависит от распространенности процесса, возраста и риска

прогрессирования, а определяется биологическими характеристиками опухоли. В последние годы были достигнуты успехи в молекулярном понимании биологии РМЖ с разработкой нескольких прогностических мультигенных сигнатур, однако по результатам ряда исследований показано, что мультипараметрические тесты сами не до конца валидированы и несомненно несут значительное финансовое бремя для системы здравоохранения [24, 25]. Ki67 – доступный, недорогой и при этом ценный прогностический и предиктивный маркер. Аналитическая валидность Ki67 может быть достижима. Для этого необходима стандартизация патологоанатомических и иммуногистохимических исследований биопсийного и операционного материала, а также целесообразно внедрение единой методики оценки Ki67, визуальной интерпретации global, рекомендованной IKWG в 2020 году.

### Заключение

Положительные исследования с использованием маркера Ki67 для сопутствующей диагностики могут рассматриваться в качестве правильного диагностического вектора только в случае соблюдения строгой аналитической валидности. Достоверно интерпретировать клиническую значимость Ki67 по результатам исследований, где отсутствуют данные о методике оценки Ki67, не представляется возможным. Клиническим онкологам необходимо учитывать недостатки и ограничения таких исследований.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – И.М. Тележникова, Г.Р. Сетдикова.

Сбор и обработка материала – И.М. Тележникова, Г.Р. Сетдикова, В.В. Кометова, Н.С. Карнаухов, Е.И. Хатькова.

Написание текста – И.М. Тележникова.

Редактирование – Г.Р. Сетдикова, Л.Г. Жукова, С.Г. Хомерики.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment –

I.M. Telezhnikova, G.R. Setdikova.

Collected the data and performed the analysis – I.M. Telezhnikova, G.R. Setdikova, V.V. Kometova, N.S. Karnaukhov, E.I. Khatkova.

Wrote the paper – I.M. Telezhnikova.

Edited the manuscript – G.R. Setdikova, L.G. Zhukova, S.G. Khomeriki.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):150–187. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.  
Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Tyulyandin SA et al. Guidelines for medical treatment of breast cancer. Malignant Tumors: RUSSCO Guidelines. 2020;10(3s2):150–187 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.
2. Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020; 27(1):27–35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000232.
3. Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221122725. DOI: 10.1177/17588359221122725.
4. Sheri A, Dowsett M. Developments in Ki67 and other biomarkers for treatment decision making in breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl. 10):219–27. DOI: 10.1093/annonc/mds307.
5. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):605. DOI: 10.1186/s13104-019-4653-x.
6. Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y et al. An evaluation of predictive factors involved in clinical or pathological response to primary chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer.* 2002;9(2):145–52. DOI: 10.1007/BF02967579.
7. Wajid S, Samad FA, Syed AS, Kazi F. Ki-67 and its relation with complete pathological response in patients with breast cancer. *Cureus.* 2021;13(7):e16788. DOI: 10.7759/cureus.16788.
8. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
9. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: Prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
10. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1168–76. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
11. Arima N, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Fujisue M, Okumura Y et al. The importance of tissue handling of surgically removed breast cancer for an accurate assessment of the Ki-67 index. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):255–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203174.
12. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287–312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
13. 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;138(5):595–601. DOI: 10.5858/arpa.2013-0566-CP.
14. Fitzgibbons PL, Connolly JL. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Breast Biomarker Reporting.* Version 1.4.1.1. 2021. Available from: [https://documents.cap.org/protocols/Breast\\_Bmk\\_1.4.1.1.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Breast_Bmk_1.4.1.1.REL_CAPCP.pdf) (accessed 10.06.2022).

15. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2835.
16. Bayani J, Yao CQ, Quintayo MA, Yan F, Haider S, D'Costa A et al. Molecular stratification of early breast cancer identifies drug targets to drive stratified medicine. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:3. DOI: 10.1038/s41523-016-0003-5.
17. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
18. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2021;16(2):135–43. DOI: 10.1159/000516114.
19. 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;103(22):1656–64. DOI: 10.1093/jnci/djr393.
20. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo L, Arun I, Badve SS, Bane AL et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: Phase 3 of an international multicenter collaboration. *NPJ Breast Cancer.* 2016;2:16014. DOI: 10.1038/npjbcancer.2016.14.
21. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808–19. DOI: 10.1093/jnci/djaa201.
22. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1897–906. DOI: 10.1093/jnci/djt306.
23. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: A prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70387-5.
24. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodar S et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1816–37. DOI: 10.1200/JCO.22.00069.
25. Yordanova M, Hassan S. The role of the 21-gene recurrence score® assay in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer: The Canadian experience. *Curr Oncol.* 2022;29(3):2008–20. DOI: 10.3390/curroncol29030163.

### Информация об авторах

Инесса Михайловна Тележникова – младший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова, младший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Людмила Григорьевна Жукова – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Влада Владимировна Кометова – кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкопатологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Сергей Германович Хомерики – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории инновационной патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Николай Сергеевич Карнауков – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением МКНЦ им. А.С. Логинова.

Евгения Игоревна Хатькова – врач-онколог дневного стационара онкологического профиля МКНЦ им. А.С. Логинова.

Галия Равилевна Сетдикова – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова, заведующая отделением морфологической диагностики отдела онкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

### Author information

Inessa M. Telezhnikova – Junior Researcher, Innovation Pathomorphology Laboratory, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Junior Researcher, Diagnostic Morphology Department, Division of Oncology, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <https://orcid.org/0000-0002-1491-2882>

Ludmila G. Zhukova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Oncology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncopathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

Sergey G. Khomeriki – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Innovation Pathomorphology Laboratory, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Nikolai S. Karnaukhov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Evgeniya I. Khatkova – Oncologist, Oncology Day Hospital, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0002-0259-117X>

Galiya R. Setdikova – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Innovation Pathomorphology Laboratory, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Head of the Diagnostic Morphology Department, Division of Oncology, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>