

V Ежегодный конгресс Российского общества онкопатологов

## Накопленный опыт PD-L1 тестирования клоном SP142 и первые исследования микросателлитной нестабильности при раке молочной железы

Завалишина Л.Э.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Информация предназначена для медицинских работников

## Роль иммунотерапии в тройном негативном раке молочной железы

Research

JAMA Oncology | Original Investigation

### Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial

Sylvia Adams, MD, Jennifer R. Diamond, MD, Erika Hamilton, MD, Paula R. Pohlmann, MD, PhD, Sara M. Toloney, MD, Ching-Wei Chang, PhD, Wei Zhang, MD, Kohji Iizuka, MD, Paul G. Foster, PhD, Luciana Molineri, PhD, Roel Funke, PhD, John Powderly, MD

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molineri, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators\*

ABSTRACT

### FDA одобрило применение атезолизумаба при тройном негативном РМЖ

13 ноября 2018г.

Food and Drug Administration (FDA) в ускоренном порядке одобрило применение атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом для лечения нерезектабельного метастазировавшегося или метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) у больных, чья опухоль экспрессирует PD-L1 (≥1%). Также FDA одобрило панель VENTANA PD-L1 (SP142) Assay в качестве диагностического метода отбора больных ТНРМЖ для лечения атезолизумабом.

Решение FDA основано на результатах исследования IMpassion 130. В нем приняли участие 902 больных нерезектабельным метастазировавшимся или метастатическим ТНРМЖ, которые не получили ранее лечение по поводу метастатической болезни. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы атезолизумаб 840 мг дни 1, 8, 15 (или плацебо) + наб-паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) во всей популяции и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

Образцы опухоли были проспективно проанализированы с помощью VENTANA PD-L1 (SP142) Assay в центральной лаборатории. Результаты тестирования учитывали как один из факторов стратификации, они же послужили основой для подгруппового анализа.

Медиана ВБП для всей популяции составила 7,2 мес. в группе атезолизумаба и 5,0 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,62, p=0,0025). У больных, чья опухоль экспрессировала PD-L1, медиана ВБП составила 7,4 мес. для больных, получивших атезолизумаб и наб-паклитаксел, и 4,8 мес. для больных, которые получили только наб-паклитаксел (ОР 0,60, p<0,0001). Частота объективных ответов составила 53% в группе атезолизумаба и 33% для больных, которые получали плацебо. Данные по ОВ еще не оценены.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%) в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела были алопеция, периферическая полиневропатия, слабость, тошнота, диарея, анемия, запоры, кашель, головные боли, нейтропения, рвота и снижение аппетита. Данное заболевание было умеренным и основано только на данных ВБП. FDA не исключает того, что когда будут готовы основные результаты исследования, то они могут внести некоторые коррективы в существующие показания.

Рекомендуемая дозировка атезолизумаба составляет 840 мг внутривенно в течение 60 минут в дни 1, 8, 15 + наб-паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Источник: FDA website. [FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer](#). Last Updated: 03/08/2019.

## Применение атезолизумаба у больных с ТНРМЖ утверждено в России 15.04.2019

• Метастатический неспецифический метастатический рак легкого в комбинации с наб-паклитакселом и карболатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK генной опухольной мутации.

Местнораспространенный или метастатический метастатический рак легкого в комбинации с наб-паклитакселом и карболатином в первой линии терапии.

Местнораспространенный или метастатический метастатический рак легкого после предшествующей химиотерапии.

В случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тезтар® пациентам с EGFR или ALK генной опухольной мутацией должны получить тестирование.

**Метастатический рак молочной железы**

Комбинированная терапия метастатического рака молочной железы у взрослых пациентов. Распространенный метастатический рак молочной железы в комбинации с карболатином и пемоланом в первой линии терапии.

**Тройной негативный рак молочной железы**

Комбинированная терапия метастатического метастатического метастатического или метастатического метастатического метастатического рака молочной железы у взрослых пациентов.

Неоперабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тезтар® у детей и подростков  $< 18$  лет не изучены).

**С осторожностью**

Нарушение функции печени средней (коэффициент билирубина  $> 1.5 \times 3.0 \times$  ВПН) и активность АСТ или трансаминазы билирубина  $> 3.0 \times$  ВПН и любая из АСТ/трансаминазы (эффективность и безопасность применения препарата Тезтар® не изучены).

Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тезтар® не изучены).

Тезтар® не изучены.

Версия 2 МНЗДРАВ РОССИИ ЛП-004652-150419 СОГЛАСОВАНО

### **Тройной негативный рак молочной железы**

**Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов**

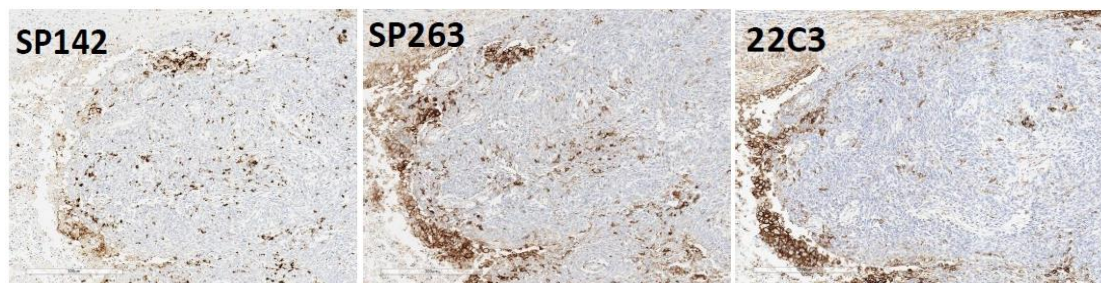
Неоперабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли.

Инструкция по медицинскому применению препарата Атезолизумаб РУ ЛП-004652

## PD-L1 тестирование. ТНРМЖ

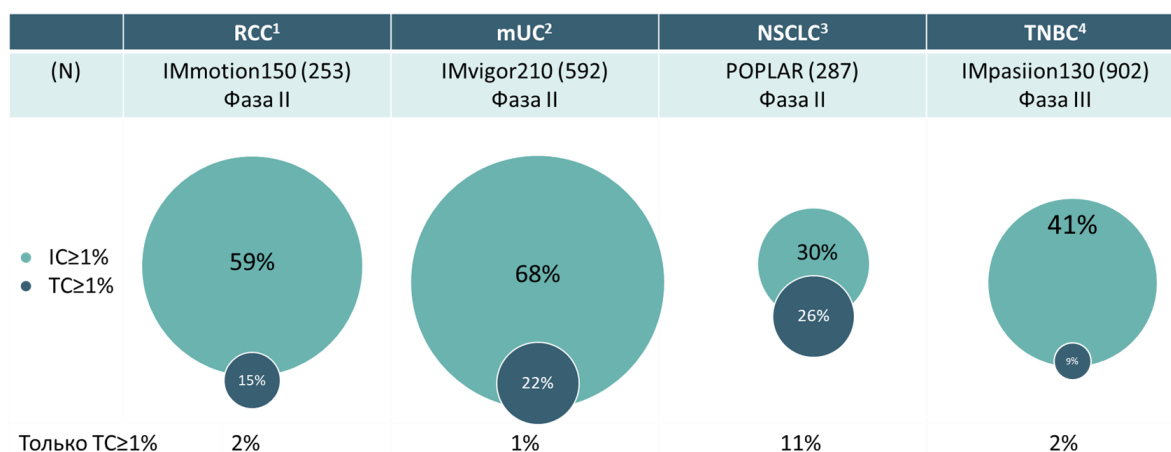
- WHO Classification of Tumors 5<sup>th</sup> Edition Breast Tumors 2019 :
- Тестирование с антителом PD-L1 SP142, точка отсечения – 1% иммунных клеток
- Клинические рекомендации Минздрава России Рак молочной железы МКБ 10:C50 Год утверждения (частота пересмотра):2020 ID:KP379/1 URL
- Рекомендуется с целью оптимального лекарственного лечения диссеминированной болезни осуществлять выбор варианта терапии с учетом биологических маркеров (PЭ и PП, HER2, Ki67), **PD-L1 на иммунокомпетентных клетках (в случае тройного негативного РМЖ)**, клинико-анамнестических особенностей пациента.

## ПОЧЕМУ PD-L1 (SP142)?



1. PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide  
 2. PD-L1 IHC 22C3 Interpretation Manual  
 3. PD-L1 (SP263) Assay (CE IVD) Interpretation Guide, дата доступа 10.03.2021.  
 Изображения предоставлены автором презентации

## PD-L1 SP142 ИHC IC+TC превалирование в опухолях различных локализаций



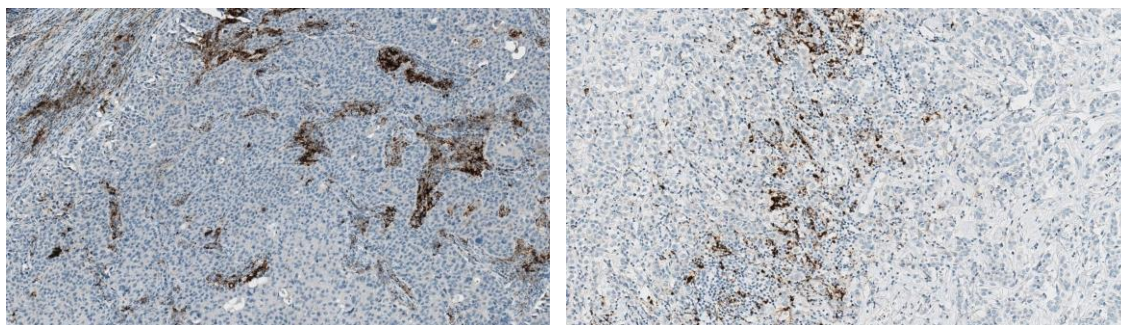
1. McDermott, et al. Nat Med 2018; 2. Rosenberg, et al. Lancet 2016; 3. Fehrenbacher, et al. Lancet 2016; 4. Emens, et al. SABCS 2018 (Abstract GS1-04)

В опухолях с ведущей ролью иммунных клеток, таких как ТНРМЖ SP142 лучше предсказывает эффективность иммунотерапии

	Медиана ВВП, мес			ОР (95% ДИ)	Медиана ОВ, мес			ОР (95% ДИ)
	Атезо + наб-пак	Плацебо + наб-пак	Дельта		Атезо + наб-пак	Плацебо + наб-пак	Дельта	
<b>SP142 +</b> (285/614)				<b>0.60 (0.47, 0.78)</b>				<b>0.74 (0.54, 1.01)</b>
	8.3	4.1	4.2		27.3	17.9	9.4	
<b>SP142 -</b> 22C3 + (36%; 218/614)				<b>0.81 (0.61, 1.09)</b>				<b>0.92 (0.64, 1.31)</b>
	7.3	5.6	1.7		21.3	21.8	-0.5	
<b>SP142 -</b> SP263 + (30%; 182/614)				<b>1.13 (0.79, 1.61)</b>				<b>1.10 (0.72, 1.68)</b>
	5.5	6.9	-1.4		17.9	20.5	-2.6	

Rugo HS, et al. ESMO 2019 (Abstract LBA20).

## Анализ PD-L1 (SP142)



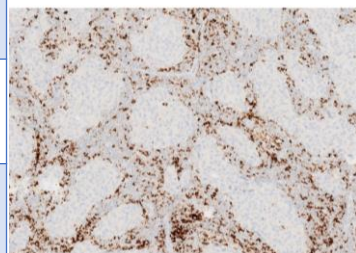
PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Анализ PD-L1 (SP142)

Анализ PD-L1 (SP142) – это **комплексная система**, включающая:

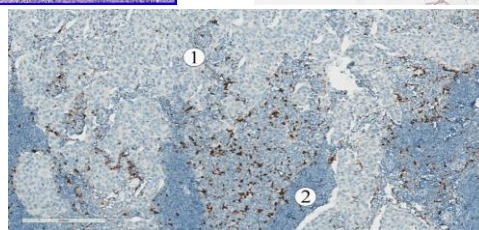
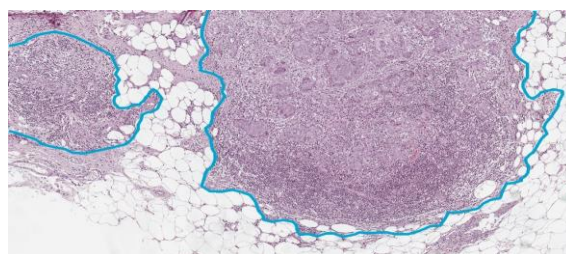
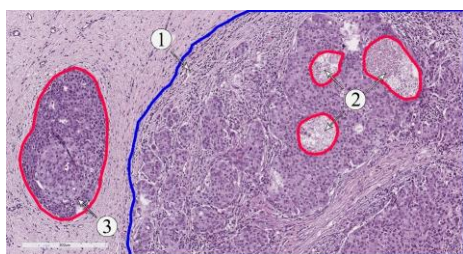
Набор реактивов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диспенсер на 50 исследований с анти PD-L1 кроличьими моноклональными антителами SP142</li> <li>• Трёхступенчатая система детекции с этапом амплификации</li> <li>• Инструкция по использованию</li> </ul>
Красящая платформа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Автоматический иммуногистостейнер</li> <li>• Тканевые контроли</li> <li>• Стандартный протокол производителя</li> </ul>
Алгоритм оценки окрашенных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка опухолевых и инфильтрирующих иммунных клеток</li> <li>• Правила оценки</li> <li>• Обучение специалистов</li> </ul>

Interpretation Guide for Triple-Negative Breast Carcinoma



PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Иммуногистохимическая реакция с антителами PD-L1 (SP142) в ТНРМЖ

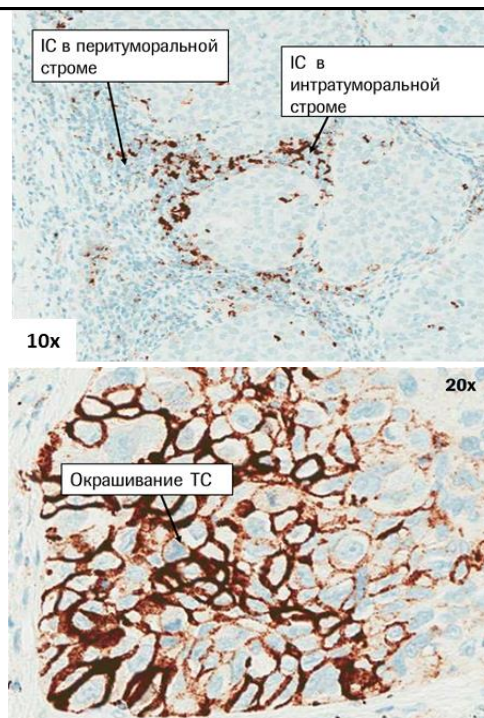


PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

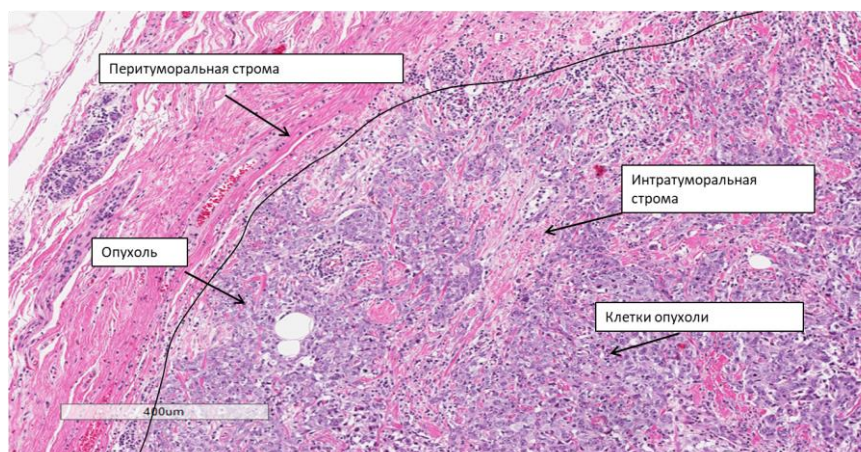
## Исследование препарата с иммуногистохимической реакцией

- PD-L1 (SP142) демонстрирует яркое окрашивание иммунных клеток (IC), инфильтрирующих опухоль и самих опухолевых клеток (TC)

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.



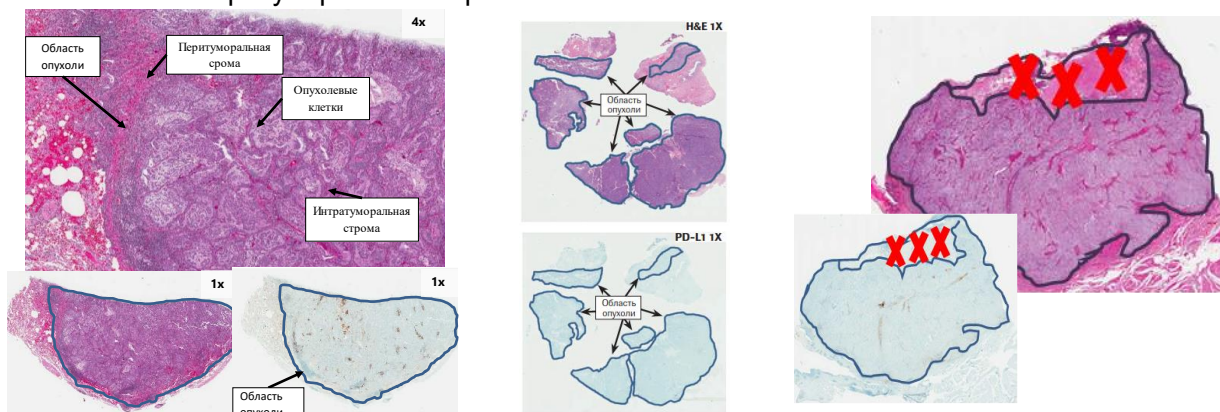
Площадь опухоли - это площадь, занимаемая опухолевыми клетками и ассоциированной с ними воспалительной инфильтрацией



PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Определить площадь опухоли и исключить зоны некроза и зоны карциномы in situ протоков и долек

**Область опухоли** - область, занятая опухолевыми клетками, а так же интратуморальной и смежной перитуморальной стромой



IS – соотношение площади, занятой окрашенными иммунными клетками (вне зависимости от их типа) к площади опухоли и ее стромы инфильтрированной иммунными клетками

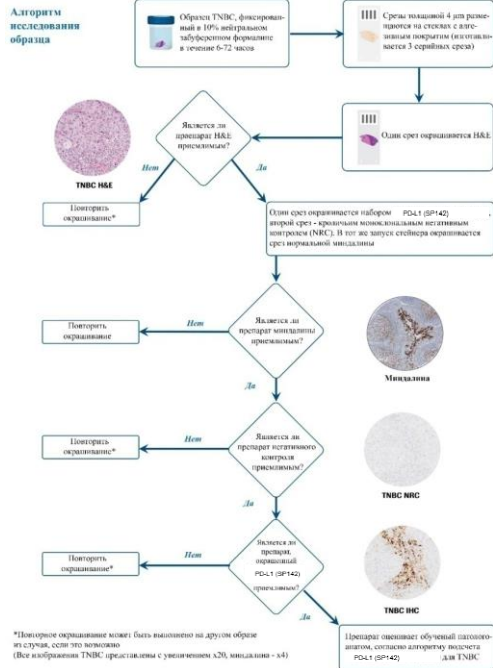
PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Оценка иммуногистохимического окрашивания

- На срезах, окрашенных антителами к PD-L1, оценивается доля площади опухоли, занятая позитивно окрашенными иммунными клетками.
- Позитивным считается точечное или линейное, темно-коричневое, полное или частичное мембранное окрашивание как одиночных клеток, так и воспалительных инфильтратов.
- В подсчет не включаются опухолевые клетки (окрашенные и не окрашенные); фоновое окрашивание стромы, нервных стволов; лимфоциты, прилежащие к участкам карциномы in situ; лимфоциты, находящиеся в просвете крупных сосудов.
- В случаях затруднения оценки необходимо сравнить препараты, окрашенные антителами и препараты окрашенные гематоксилином и эозином.
- Позитивный PD-L1-статус опухоль получает при наличии окрашенных иммунных клеток, занимающих  $\geq 1\%$  площади опухоли.

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

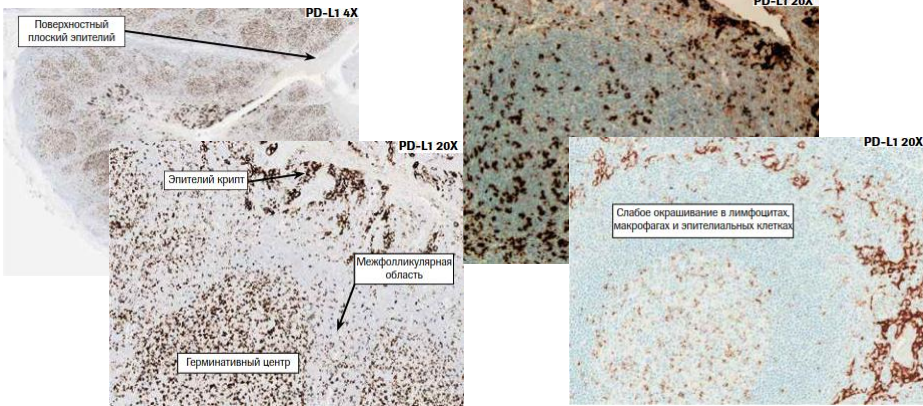
# Алгоритм тестирования PD-L1 статуса ТНРМЖ



PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

# Контрольная ткань

Критерии приемлемости и требования к контрольной ткани миндалина	
Приемлемо	Неприемлемо
Негативные элементы ткани: PD-L1- негативные иммунные клетки PD-L1 в межфолликулярных областях с негативным поверхностным плоским эпителием.	Чрезмерное неспецифическое окрашивание фона, препятствующее идентификации PD-L1 - позитивных клеток.
Позитивные элементы ткани: От умеренного до сильного окрашивания PD-L1 в лимфоцитах и макрофагах в герминативных центрах с диффузным окрашиванием в ретикулоподобных эпителиальных клетках крипт.	Слабое окрашивание PD-L1, вплоть до его отсутствия, наблюдающееся в лимфоцитах и макрофагах в герминативных центрах и в ретикулоподобных эпителиальных клетках крипт.



PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.



## Определение PD-L1 статуса ТНРМЖ Необходимо начинать с оценки контроля



Ткань миндалина, окрашенная PD-L1 (SP142) выглядит следующим образом:

**Негативное** окрашивание плоского эпителия, покрывающего миндалину

**Позитивное** окрашивание лимфоцитов и макрофагов в герминативных центрах

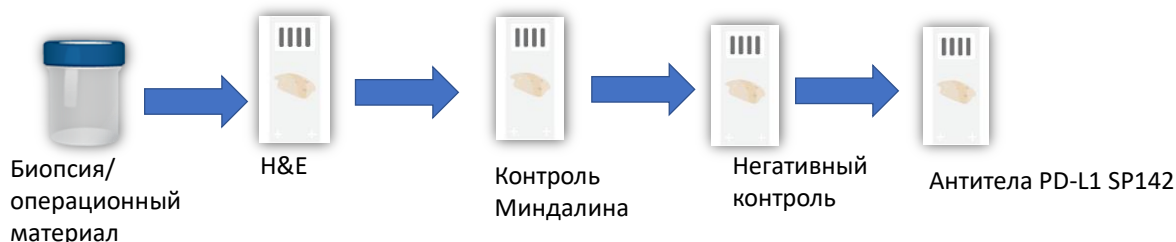
**Негативное** окрашивание в межфолликулярных промежутках

**Позитивное** окрашивание в эпителии ретикулярных крипт

PD-L1 (SP142) Guide

## Алгоритм исследования образца ТНРМЖ

1. Убедиться в адекватности препарата Н&Е - минимум 50 жизнеспособных опухолевых клеток
2. Убедиться в качестве окрашивания контрольного стекла (ткань миндалина)
3. Убедиться в качестве окрашивания негативного контроля
4. Убедиться в качестве их реакции с антителами PD-L1 SP142
5. Приступить к интерпретации окрашивания в соответствии с алгоритмом



Правила проведения патологоанатомических исследований. 2016

## Алгоритм работы с биопсийным образцом рака молочной железы



Правила проведения патологоанатомических исследований. 2016

## Требования к образцу для тестирования

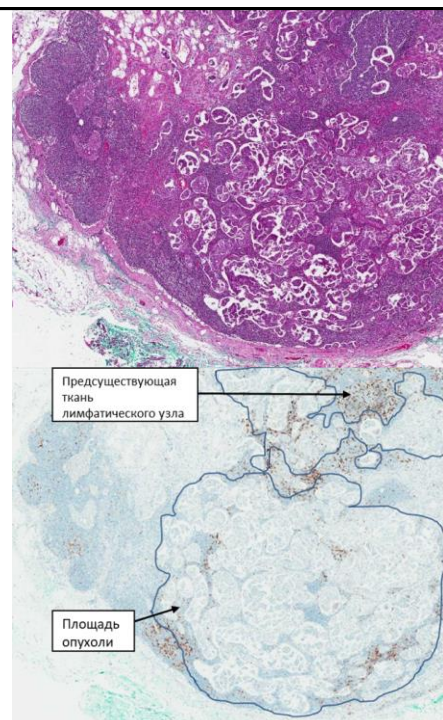
- Фиксация в нейтральном забуференном формалине в течение 12-72 часов
- Архивные или свежие образцы ткани взятые из первичного очага или метастаза
- Достаточный объем материала: не менее 50 жизнеспособных опухолевых клеток и окружающая их строма
  - **NB!** Прежде чем попасть на анализ на PD-L1 образец проходит гистологическое иммуногистохимическое исследование
- **Цитологические** образцы и ткань из **костных метастазов НЕ пригодны** для анализа

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Оценка PD-L1 статуса в метастазах ТНРМЖ в лимфатические узлы

- Метод аналогичен подсчету в первичном очаге (учитываются IC пери- и интратуморальной строме)

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.



## Требования к образцу. Первичная опухоль vs Метастазы

- PD-L1 статус первичной опухоли и отдаленных метастазов может отличаться в 30- 50% случаев
- Наличие позитивного статуса отдаленных метастазов – фактор благоприятного прогноза
- Ценность повторной оценки PD-L1 статуса в отдаленных метастазах

Q.F.Manson et al. Clin. Exp. Metas. 2019

## Влияние преаналитического этапа на тестирование PD-L1 (SP142)

Таблица 4: Окрашивание ткани миндалина при анализе PD-L1 (SP142) по видам фиксаторов и времени фиксации

Время (часы)	Фиксатор					
	10% нейтральный буферный формалин (NBF)	Цинк-формалин	Z-5*	PREFER* (производитель Anatech, Ltd.)	AFA*	95% спирт*
1*						
6						
12						
24						
72						

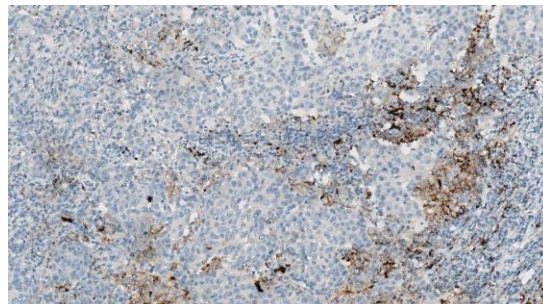
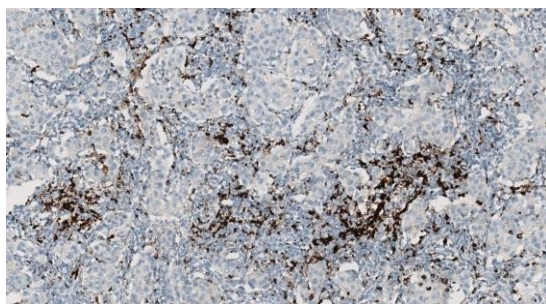
Рекомендовано

\* Не рекомендовано

(все изображения представлены при 20-кратном увеличении)

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Что считать позитивным статусом ТНРМЖ PD-L1 (SP142)?



PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Оценка IC окрашивания: резюме

### Иммунные клетки (IC)

Тип клеток, демонстрирующих окрашивание	Лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты
Тип клеток, включенных в подсчет	Лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты
Паттерны	Агрегаты в строме, одиночно расположенные клетки, рассеянные между опухолевыми клетками с пунктирным, линейным или периферическим окрашиванием
«Знаменатель» для подсчета	Площадь опухоли

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Алгоритм оценки ТНRMЖ (IC)

### Методика подсчета IC при анализе PD-L1 (SP142) для тройного негативного рака молочной железы

Критерий/характеристика окрашивания	Статус PD-L1
Полное отсутствие любого окрашивания PD-L1 ИЛИ Наличие различного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в иммунных клетках, инфильтрирующих строму опухоли, занимающих < 1% площади, занятой опухолевыми клетками, пери- и интрастромальной стромой	<b>&lt; 1% IC</b>
Наличие различного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в иммунных клетках, инфильтрирующих строму опухоли, занимающих ≥ 1% площади, занятой опухолевыми клетками, пери- и интрастромальной стромой	<b>≥ 1% IC</b>

PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide.

## Тестирование PD-L1 (SP142) в РМАНПО 2019 - 2021г.г.

- **Всего протестировано более 400 образцов ТНРМЖ**
- **Позитивный PD-L1 статус - 35,73% опухолей**

*Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

## Материалы и методы

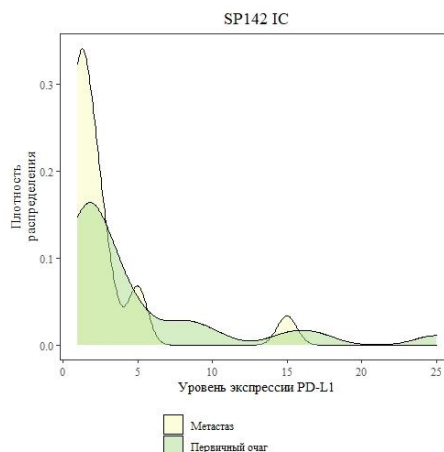
- 72 пациентки с раком молочной железы от 36 до 86 лет
- 41 опухоль без предшествующего лечения,  
31 – после неoadъювантной химиотерапии
- 34 – без регионарных метастазов,  
38 – с метастазами в подмышечные лимфатические узлы.



*Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

## Первичный очаг или метастаз

- Различия в среднем уровне экспрессии в первичной опухоли и метастазе (IC) для клона SP142 – 0,47%.

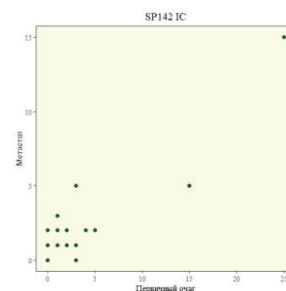


Графики распределения плотности позитивных случаев с различным уровнем экспрессии PD-L1 между метастазом и первичным очагом.

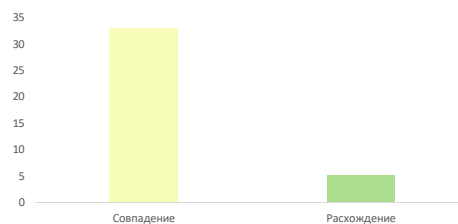
*Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

## Первичный очаг или метастаз

- При использовании методики IC достоверных различий между уровнем экспрессии PD-L1 в первичной опухоли молочной железы и метастазе не выявлено
- Совпадение по статусу обнаружено в 86,84%



Сравнение PD-L1-статуса первичной опухоли и метастаза

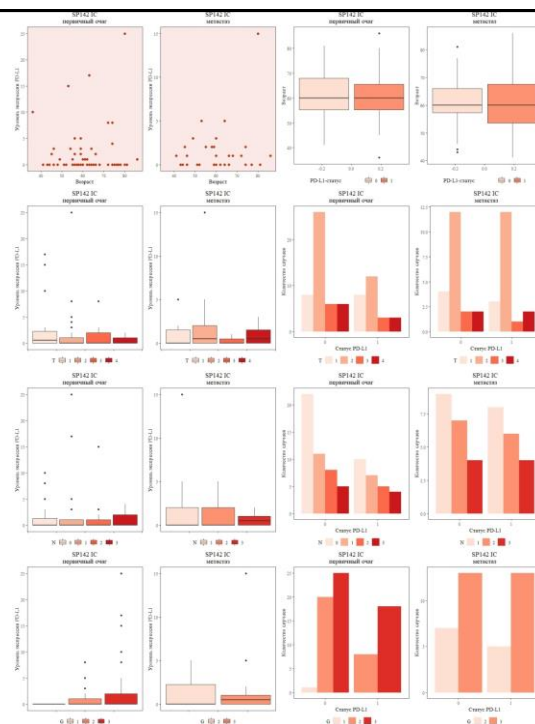


*Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

## Анализ зависимости экспрессии PD-L1 от возраста, стадий T и N, степени дифференцировки опухоли

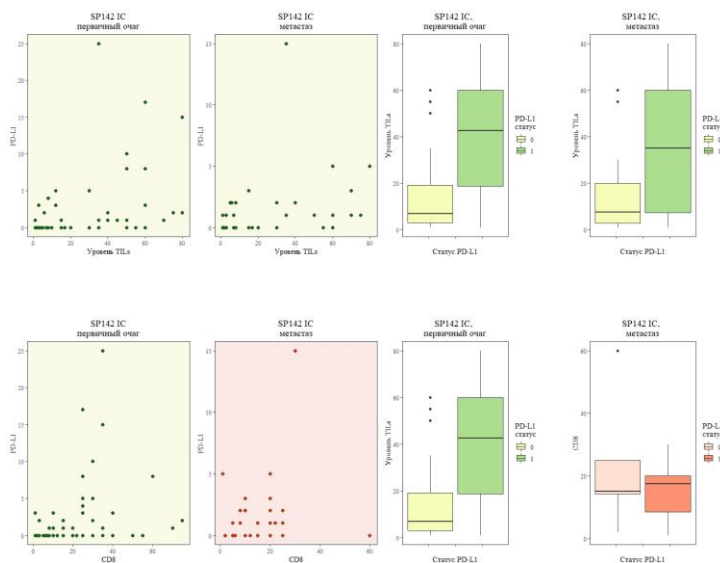
- При исследовании первичного очага клоном SP142, методикой IC зависимости от стадии N, возраста и степени дифференцировки не выявлено

Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



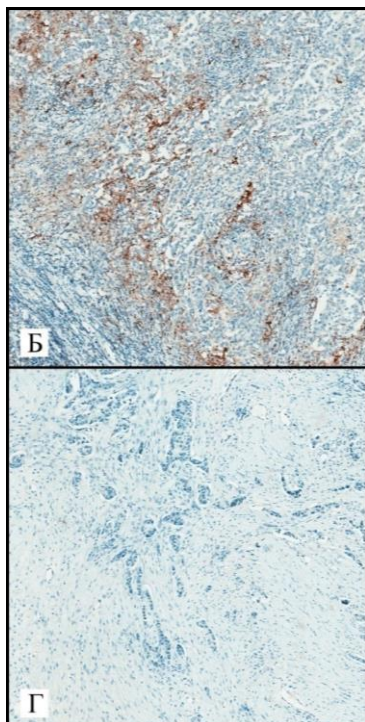
## Опухоль инфильтрирующие лимфоциты – TILs.

- PD-L1-положительных опухолях уровень TILs выше, чем в PD-L1 – негативных ( $p < 0,02$ ).
- Уровень экспрессии CD8 в первичном очаге выше в PD-L1-положительных опухолях



Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России





## Анализ влияния неоадьювантной химиотерапии на характеристики опухоли

- Более высокий уровень экспрессии PD-L1 проявляют опухоли, не подвергшиеся терапевтическому воздействию
- Достоверно только при использовании анализа SP142 IC в метастазе ( $p = 0,03$ )
- PD-L1-позитивные опухоли чаще встречаются среди пациенток, не получавших химиотерапию.
- Результаты достоверны только при использовании SP142 IC в первичном очаге ( $p = 0,049$ )

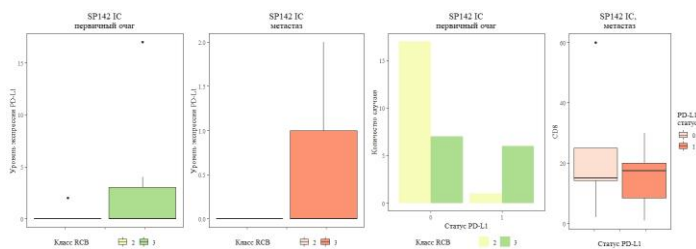
*Б – PD-L1-позитивная опухоль без предшествующего лечения, исследование с антителами PD-L1 SP142*

*Г – PD-L1-негативная опухоль, после неоадьювантной химиотерапии, исследование с антителами PD-L1 SP142*

Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

## Экспрессия PD-L1 в зависимости от остаточной опухолевой нагрузки (RCB)

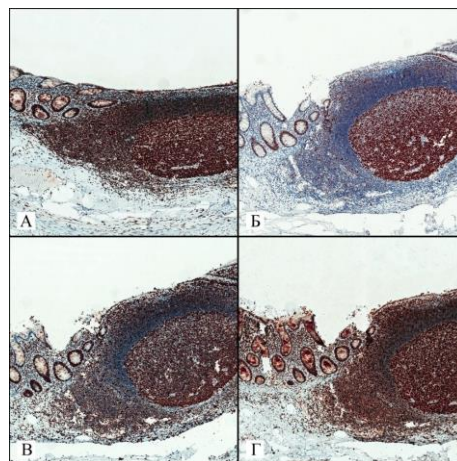
- Достоверно более высокие уровни PD-L1 отмечались в опухолях с RCB-III по сравнению с RCB-II при использовании клона SP142 методики IC в первичном очаге ( $p < 0,02$ ).
- При исследовании материалов метастаза разница не получила статистического подтверждения ( $p > 0,11$ )
- Преобладание PD-L1-позитивных случаев среди опухолей с высокой остаточной нагрузкой достигло статистической значимости только при использовании клона SP142 методики IC ( $p = 0,01$ ).



Данные кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

## Оценка микросателлитной нестабильности

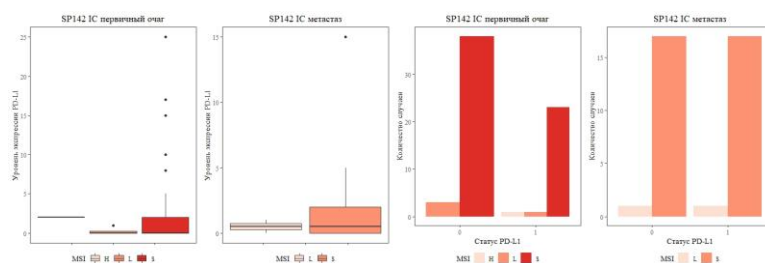
- В исследовании использованы моноклональные антитела:
  - anti-MLH1 (клон M1)
  - anti-MSH2 (клон G219-1129)
  - anti-PMS2 (клон A16-4)
  - anti-MSH6 (клон SP93)
- Система детекции:
  - трехступенчатая высокочувствительная система детекции с амплификатором



Кузнецова О. А., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю., Виноградов М. И., Шомова М. В., Франк Г. А. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021;83(1):12-17.

## Микросателлитная нестабильность

- было выявлено очень малое количество опухолей с наличием отклонений (7,58% случаев MSI-L и 1,52% - MSI-H)
- Ни один из анализируемых методов оценки PD-L1 не продемонстрировал статистически значимых отличий между опухолями с различным уровнем микросателлитной нестабильности



Кузнецова О. А., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю., Виноградов М. И., Шомова М. В., Франк Г. А. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021;83(1):12-17.

## Заключение

1. Позитивный PD-L1-статус в исследованной группе ТНPMЖ (SP142, методика IC) выявлен в 42,22% .
2. Статистически достоверных различий между PD-L1-статусами в первичной опухоли и региональных метастазов не обнаружено.
3. Карциномы с высокой остаточной опухолевой нагрузкой (RCB-III) после лечения чаще PD-L1-позитивны, чем новообразования с RCB-II.
4. Имеется прямая корреляция между повышением уровня опухоли инфильтрующих лимфоцитов (TILs) и позитивным PD-L1-статусом.
5. В исследованной группе опухолей микросателлитная нестабильность выявлялась крайне редко (5 из 66 случаев, 7,58%), что, возможно, связано с низкой чувствительностью иммуногистохимического метода для рака данной локализации.

Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Тюлядин С.А., Первый опыт PD-L1-тестирования тройного негативного рака молочной железы маркером SP142 в России. Архив патологии. 2020;82(3):5-15.

Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Виноградов М.И., Шомова М.В., Франк Г.А. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021;83(1):12-17.

# Спасибо за внимание