

## АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Чайковская А.М., Бородин Д.И., Колобухов А.Э., Фридман М.В.

Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра онкологии, г. Минск

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия.

**Резюме:** в статье проанализированы данные обследования пациенток с раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию. Установлено, изменение иммуногистохимической экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, белка HER2/neu и индекса Ki-67 в ответ на проводимое лекарственное лечение.

**Resume:** the article analyzes data from a survey of patients with breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy. Changes in immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors, HER2/neu protein and Ki-67 index in response to ongoing drug treatment were established.

**Актуальность.** По данным GLOBOCAN за 2020 год в мире рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественной неоплазии, на его долю приходится 11,7% среди всех онкологических заболеваний. В Республике Беларусь заболеваемость раком молочной железы за 2020 составляет 52,0, смертность – 12,8 на 100.000 населения. [1]. Значимую роль в подборе терапевтической тактики играет определение суррогатного биологического подтипа опухоли, что позволяет повысить эффективность лекарственной терапии, показатели общей и безрецидивной выживаемости. Во многих исследованиях сообщалось о противоречивых результатах изменения профиля биомаркеров после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Учитывая важное клиническое значение для лечения данной нозологии, мы стремились проанализировать изменения экспрессии рецепторов эстрогенов (Er), прогестеронов (Pr), рецепторов фактора роста (Her2/neu) и маркеров пролиферации (Ki 67) в парных трепан-биопсиях и хирургических образцах у пациентов с раком молочной железы.

**Цель:** анализ рецепторного статуса у пациенток с раком молочной железы до и после проведения неoadъювантной химиотерапии

**Задачи:** 1. Проанализировать изменение рецепторного статуса у пациенток с раком молочной железы до и после НАХТ; 2. Определить возможности метода иммуногистохимического исследования;

**Материалы и методы.** Материалом для работы послужили результаты обследования 50 пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию в УЗ «МГКОД» в период с июня 2020 по декабрь 2021 г. Оценку распространённости первичной опухоли осуществляли в соответствии с TNM. Описание данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** У всех 50 (100%) пациенток, включенных в исследование диагностировали инвазивный неспецифированный рак молочной железы, после проведенного лечения гистологическая форма опухоли не изменилась.

Распределение категории cT до начала лечения составило 18% (n=9) для cT1, 40% (n=20) для cT2, 12% (n=6) для cT3 и 30% (n=15) для cT4.

При определении локальной распространенности процесса в большинстве случаев обнаружили метастаз в подвижном лимфатическом узле (узлах) I, II уровня на стороне поражения, что соответствует cN1 и составляет 50 % (n=25) от группы, на долю cN0 пришлось 24% (n=12), на cN2 и cN3 по 2% (n=1) и 24% (n=12) соответственно.

При определении степени дифференцировки (Grade) 28% (n =14) были представлены опухолями с высокой степенью дифференцировки, в 70% (n=35) умеренной степенью дифференцировки (Grade 2); низкая степень дифференцировки (Grade 3) обнаружена в 2% (n=1) случаев.

Распределение суррогатных молекулярных подтипов опухоли до лечения имело следующий характер: на люминальный А пришлось 8% (n=4), на люминальный В негативный 52% (n=26), люминальный В позитивный 10% (n=5), на Her2/neu 2 сверхэкспрессирующий 6% (n=3), и 24% (n=12) на триплет негативный рак молочной железы.

Следовательно, преобладали опухоли размером более 2 см, умеренной степени дифференцировки, имеющие люминальный В фенотип и в этой группе практически у каждой 2-3 пациентки опухоль поражала грудную стенку и/ или кожу и/ или имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы.

После проведенной НАХТ в категории Т произошло снижение стадии по сравнению с клинической (сТ > ypТ) у 27 (54,0 % ) пациенток, у 23 пациенток (46,0%) категория Т осталась неизменной (сТ = ypТ).

В категории N после НАХТ количество метастатически пораженных лимфатических узлов не изменилось в 66% (n=33), в 30% (n=15), отмечено снижение числа пораженных лимфатических узлов (сN > pN), в 20% (n=10) статус лимфатических узлов перешел в категорию N0 (сN1,2,3 → pN0).

Выполнение НАХТ привело к изменению экспрессии молекулярных маркеров РМЖ по результатам ИГХ:

1) наиболее распространенным стал люминальный А фенотип, составившей 30% случаев (n=15), с равной частотой обнаруживался люминальный В негативный и триплет негативный фенотипы – по 24% (n=12), 10 % случаев приходилось на люминальный В позитивный фенотип, остальные 4% (n=2) были представлены Her2-положительным раком молочной железы;

2) среди опухолей, исходно имеющих люминальный А тип, все в 100% сохранили изначальный фенотип;

3) люминальный В негативный фенотип опухоли изменился у 17 пациенток, что составило 65% случаев. Из них динамика изменения экспрессии рецепторов пришлась на люминальный А фенотип у 12 пациенток (70,6%), у 1 (5,9%) пациентки на люминальный В позитивный и у 4 (23,5%) пациенток – на триплет негативный рак;

4) 33% (n=1) her2- сверхэкспрессирующий фенотип поменялся на люминальный В позитивный;

5) 33% триплет негативного рака молочной железы в равных частях изменилось на люминальный А, люминальный В негативный;

б) изменение фенотипа идет разнонаправлено: люминальный В негативный переходит в люминальный А за счет снижения уровня Ki-67, в триплет негативный за счет потери экспрессии гормональных рецепторов, при этом трижды негативный рак так же может переходить в люминальный А и В, приобретая экспрессию рецепторов эстрогена и/или прогестерона. Изменение по показателю экспрессии Her2 также имеет широкую вариабельность.

7) Медиана уровня Ki-67 после проведения терапии снизилась до 10 % [5; 20] по сравнению с 22,5 % [17; 70] в нативной опухоли.

Следовательно, НАХТ сопровождалась снижением пролиферативной активности опухолевой клетки и возрастанием количества люминального А фенотипа опухоли, отражая снижение категории риска РМЖ.

**Выводы:** все вышесказанное указывает на необходимость анализа изменений экспрессии иммуногистохимических биомаркеров после неoadьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы для принятия оптимальных решений о тактике проводимого лечения, что позволит индивидуализировать терапию, улучшить ее эффективность и повысить выживаемости пациенток.

#### Литература

1. Global Cancer Observatory [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Graph production: IARC, 2020. – Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/today>. (дата обращения: 12.03.2022).