

А.М. Чайковская, Д.И. Бородин
**ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.Э. Колобухов,
д-р мед. наук М.В. Фридман
Кафедра онкологии*

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.M. Tchaikovskaja, D.I. Borodin
**INFLUENCE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON THE EXPRESSION
OF IMMUNOHISTOCHEMICAL BIOMARKERS FOR BREAST CANCER**

*Tutors: Ph. D., assoc. Prof. A.E. Kolobukhov, Grand Ph. D. M.V. Fridman
Department of Oncology*

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье приведены результаты иммуногистохимического исследования 50 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы до и после проведения неoadъювантной химиотерапии. Проведение повторного иммуногистохимического исследования позволяет повысить эффективность лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, иммунофенотип опухоли.

Resume. This article presents the results of an immunohistochemical study of 50 patients with a histologically verified diagnosis of breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. Conducting repeated immunohistochemical studies can improve the effectiveness of drug therapy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor immunophenotype.

Актуальность. По данным GLOBOCAN (2020) рак молочной железы (РМЖ) стал наиболее распространенной формой злокачественной неоплазии, на его долю приходится 11,7% среди всех онкологических заболеваний в мире. В Республике Беларусь заболеваемость РМЖ в 2020 г. составила 52,0, смертность – 12,8 на 100 000 населения. Лечение пациентов с данной опухолью начинается с установления иммуногистохимического фенотипа опухоли по экспрессии рецепторов эстрогенов (Er), прогестеронов (Pr), рецепторов фактора роста (Her2/neu) и маркеров пролиферации (Ki 67). В тоже время проблемой остается дискордантность указанных биомаркеров в клетках первичной опухоли исходно и изменение их экспрессии по влиянием химиотерапии.

Цель: анализ биологических подтипов в парных трепан-биопсиях и хирургических образцах у пациентов с РМЖ после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Задачи:

1. Проанализировать изменение рецепторного статуса у пациенток с раком молочной железы до и после НАХТ.

2. Определить частоту изменений иммунофенотипа опухоли под влиянием проведенного лечения.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 50 пациенток с РМЖ в возрасте 28–77 лет на момент постановки диагноза, получавших неоадьювантную химиотерапию в УЗ «МГКОД» в период с июня 2020 по декабрь 2021 гг. Оценку распространённости первичной опухоли осуществляли по системе TNM. Иммуногистохимический фенотип (ИГХ) опухоли устанавливали исходно в трепано-биоптатах и после проведения НАХТ в хирургических образцах. Использовались следующие клоны: Er – 6F11, Pr – 16, Her2/neu – CB11, Ki67 – MM1. Описание данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 для непараметрических методов исследования после определения характера распределения переменных.

Результаты и их обсуждение. У всех 50 (100%) пациенток, включенных в исследование диагностировали инвазивный неспецифированный рак молочной железы, в локальной либо локально-региональной стадии.

При этом 9 пациенток (18%) имели РМЖ с локальной распространённостью, у остальных 41 диагностировали локально-региональную стадию.

При определении локальной распространённости процесса в большинстве случаев обнаружили метастаз в подвижном лимфатическом узле (узлах) I, II уровня на стороне поражения, что соответствует cN1 и составляет 48 % (n=24) от группы, на долю cN0 пришлось 18% (n=9), на cN2 и cN3 по 10% (n=5) 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.

После проведения НАХТ было выявлено следующее распределение распространённости опухоли: у 23 пациенток (46%) – локальная, у 27 – локально-распространённая стадия. В категории T произошло снижение стадии по сравнению с клинической (сT > ypT) у 27 (54,0 %) пациенток, у 23 пациенток (46,0%) категория T осталась неизменной (сT = ypT).

Наиболее часто происходило изменение в с T2 на T1 и с T4 на T2, при чём данные изменения были статистически значимы (p<0,05).

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

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

Следовательно, до терапии преобладали опухоли размером более 2 см, умеренной степени дифференцировки, имеющие люминальный B 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.

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

1) наиболее распространенным стал люминальный А фенотип, составившей 38% случаев (n=19), 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 Er/Pr-/Her2-положительным раком молочной железы;

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

3) люминальный В Her2-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) из троих пациенток у одной her2- сверхэкспрессирующий фенотип поменялся на люминальный В позитивный;

5) из 12 пациенток у 4 пациенток триплет негативный рака молочной железы изменился на люминальный А и люминальный В Her2-негативный;

6) 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 агрессивности РМЖ.

Выводы:

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что неоадьювантная химиотерапия обуславливает снижение агрессивности РМЖ у пациенток с размером опухоли более 2 см, умеренной степени дифференцировки и высоким риском поражения грудной стенки, кожи и регионарными метастазами у каждой второй пациентки, включенной в исследование (23 из 50).

2. Исследование иммуногистохимических биомаркеров после неоадьювантной химиотерапии у при РМЖ позволяет выделить группы чувствительные к химиотерапии или требующих принятия дополнительных методов специальной терапии, что оптимизирует и индивидуализирует решение о дальнейшей тактике лечения, позволяя 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).